

NEUERE THEORETISCHE GRUNDLAGEN DER
VERBRENNUNGSKRANKHEIT UND
TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DIE THERAPEUTISCHE BEEINFLUSSUNG
DES VERBRÜHUNGSSCHOCKS DURCH DIE
APPLIKATION VON TRASYLOL,
ACETYLSALICYLSÄURE,
INDOMETACIN UND PGF_{2a}

Gerd Walter LangHeinrich

1977



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555611_0055

Aus dem Institut für Klinische Chemie und Klinische
Biochemie der Universität München

Komm. Leiter: Prof. Dr. rer.nat. et med.habil. H. Fritz

NEUERE THEORETISCHE GRUNDLAGEN DER VERBRENNUNGSKRANKHEIT UND
TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE THERAPEUTISCHE
BEEINFLUSSUNG DES VERBRÜHUNGSSCHOCKS DURCH DIE APPLIKATION
VON TRASYLOL, ACETYLSALICYLSÄURE, INDOMETACIN UND $\text{PGF}_{2\alpha}$

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin an
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Gerd Walter LangHeinrich

München

1977

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München:

Berichterstatter: Prof. D. H. Fritz
Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 5. August 1977



Meinen Eltern



Aufgabe unserer Untersuchung war es, die therapeutische und prophylaktische Wirkung verschiedener den Schock hemmender Substanzen mit dem Proteinaseinhibitor Trasylol zu vergleichen, und zwar anhand der Überlebenszeit und Überlebensrate von Ratten, bei denen durch eine standardisierte Verbrühung ein akuter Schockzustand induziert wurde.

Sämtliche Experimente wurden von cand. med. S. Lewandowski und mir im Rahmen einer Arbeitsgemeinschaft durchgeführt und die Ergebnisse nach Abschluß der Untersuchungen in zwei Themengebiete aufgeteilt.

Lewandowski vergleicht die Wirkung von Trasylol, Carboxypeptidase, Sojaboneninhibitor, Antistin, 5-OH-Tryptophan, Hexadimetrinbromid und Na-Thioglykolat.

Im Rahmen meiner Arbeit werden die Wirkungen von $\text{PGF}_{2\alpha}$, Azetylsalicylsäure und Indometacin der therapeutischen Wirksamkeit des Trasylols gegenübergestellt.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A Einleitung und Problemstellung	1
B Geschichte, Chemie und Wirkung des Kallikrein-Kinin-Systems und seiner Inhibitoren	4
1. Geschichte der Entdeckung des Kallikrein und des Kininsystems	4
1.1. Chemie des Kallikrein und der Kinine	5
1.2. Wirkung des Kallikrein und der Kinine	6
2. Geschichte und Entdeckung des Trasylol	9
2.1. Chemie des Trasylol	11
2.2. Wirkung des Trasylol	12
2.2.1. Trasylol als Proteinaseninhibitor	12
2.2.2. Trasylol als Stabilisator der Transmitterstrecke	14
2.2.2.1. Aufgaben und Funktion der Proteoglykane	17
2.2.2.2. Reaktionen in der geschädigten Transmitterstrecke	17
2.2.2.3. Wirkungsmechanismus des Trasylol in der Transmitterstrecke	19
3. Indometacin	20
3.1. Chemie des Indometacin	20
3.2. Wirkungen des Indometacin	21
3.2.1. Antiphlogistische Wirkung	21
3.2.2. Antipyretische Wirkung	22
3.2.3. Analgetische Wirkung	22
3.3. Wirkungsmechanismus des Indometacin	23
4 Prostaglandine	23
4.1. Geschichte der Prostaglandine	23

4.2.	Chemie und Struktur der Prostaglandine	24
4.3.	Entstehung und Abbau der Prostaglandine	25
4.4.	Biologische Wirkung der Prostaglandine	28
4.5	Physiologische Wirkung der Prostaglandine	29
4.5.1.	Fieber	30
4.5.2.	Entzündung	30
4.5.3.	Schmerzen	31
4.6.	Prostaglandine und Kinine	33
4.7.	PGF _{2α} und die Verbrennungskrankheit	37
5.	Acetylsalicylsäure	38
5.1.	Geschichte der Acetylsalicylsäure	38
5.2.	Chemie der Acetylsalicylsäure	40
5.3.	Wirkungen und Reaktionen im Organismus	40
5.3.1.	Antipyretische Wirkung	41
5.3.2.	Analgetische Wirkung	42
5.3.3.	Antiphlogistische Wirkung	43
5.3.4.	Wirkung der ASS auf die Blutplättchen- aggregation	44
5.4.	Wirkungsmechanismus der ASS	46
5.5.	ASS und die Verbrennungskrankheit	50
C	Die Verbrennungskrankheit	52
6.	Pathophysiologie des Verbrühungsschocks	52
6.1.	Burn Syndrom	53
6.2.	Lokales Geschehen	54
6.2.1.	Permeabilitätsstörung der Kappilaren	55
6.2.2.	Angriffspunkte der vasoaktiven Stoffe	57
6.3.	Mediatoren	60
6.3.1.	Typ I: Kinine und Prostaglandine	60

6.3.2.	Typ II: Proteasen und spezifische Faktoren	61
6.4.	Flüssigkeitsverlust und Hämokonzentration	61
6.5.	Störung der Mikrozirkulation	62
6.6.	Circulus vitiosus des Schocks	62
6.6.1.	Hyperkoagulabilität	63
6.6.2.	Azidose	63
6.6.3.	Strömungsverlangsamung	65
6.6.4.	Verbrauchskoagulopathie	65
6.6.5.	Hyperfibrinolyse	66
6.6.6.	Proteolyse	69
7.	Pathophysiologische Bedeutung der proteolytischen Enzyme und des Trasylol im Verbrührungsschock	72
7.1.	Proteolytische Enzyme	72
7.1.1.	Inhibition proteolytischer Enzyme	76
7.2.	Das Verbrührungsschockmodell	78
D	Experimente und Ergebnisse	81
8.	Das Versuchstier	81
8.1.	Haltung und Fütterung der Tiere	81
8.2.	Vorbereitung der Tiere zum Versuch	81
9.	Versuchsbeschreibung	82
9.1.	Diskussion zur Methodik	85
10.	1. Hitzeschockversuch	86
10.1.	ASS - NaCl	86
10.1.1.	Durchführung des Versuchs	86
10.1.2.	Ergebnisse	88
10.1.3.	Statistik	88
10.1.4.	Graphiken	92
11.	2. Hitzeschockversuch	94

- IV -

11.1.	Indometacin - NaCl	94
11.1.1.	Durchführung des Versuchs	94
11.1.2.	Ergebnisse	94
11.1.3.	Statistik	95
11.1.4.	Graphiken	96
12.	3. Hitzeschockversuch	98
12.1.	Trasylo1 - NaCl	98
12.1.1.	Durchführung des Versuchs	98
12.1.2.	Ergebnisse	99
12.1.3.	Statistik	100
12.1.4.	Graphiken	101
13.	4. Hitzeschockversuch	103
13.1.	Trasylo1 - NaCl	103
13.1.1.	Durchführung des Versuchs	103
13.1.2.	Ergebnisse	103
13.1.3.	Statistik	104
13.1.4.	Graphiken	105
14.	5. Hitzeschockversuch	108
14.1.	ASS/Trasylo1 - Trasylo1	108
14.1.1.	Durchführung des Versuchs	108
14.1.2.	Ergebnisse	109
14.1.3.	Statistik	109
14.1.4.	Graphiken	110
15.	6. Hitzeschockversuch	112
15.1.	ASS/Trasylo1 - Trasylo1	112
15.1.1.	Durchführung des Versuchs	112
15.1.2.	Ergebnisse	112

15.1.3.	Statistik	113
15.1.4.	Graphiken	114
16.	7. Hitzeschockversuch	116
16.1.	PGF _{2α} -NaCl	116
16.1.1.	Durchführung des Versuchs	117
16.1.2.	Ergebnisse	117
16.1.3.	Statistik	118
16.1.4.	Graphiken	119
17.	8. Hitzeschockversuch	121
17.1.	ASS/Trasylol - Trasylol	121
17.1.1.	Durchführung des Versuchs	121
17.1.2.	Ergebnisse	121
17.1.3.	Statistik	122
17.1.4.	Graphiken	123
18.	Zusammenstellung der Ergebnisse	125
18.1.	Die Mortalitätsraten im Vergleich	125
18.2.	T-Werte	126
18.3.	Ablaufdiagramme	127
18.4.	Computerausdrucke	129
19.	Diskussion	131
19.1.	1. Hitzeschockversuch	131
19.2.	2. Hitzeschockversuch	131
19.3.	3. und 4. Hitzeschockversuch	132
19.4.	5., 6. und 8. Hitzeschockversuch	133
19.5.	7. Hitzeschockversuch	136
20.	Zusammenfassende Diskussion	137
21.	Zusammenfassung	140
22.	Literaturverzeichnis	142
23.	Lebenslauf	167

A

EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Täglich ereignen sich im Haushalt, auf der Straße und am Arbeitsplatz tausende von Unfällen, die mehr oder weniger starke Verbrennungen zur Folge haben. Erhitzen des Gewebes auf 70°C und darüber führt zu schweren pathophysiologischen Veränderungen, die man als Verbrennungskrankheit bezeichnet. Eines der kennzeichnenden und augenscheinlichen Ereignisse der Verbrennungskrankheit ist die erhebliche Flüssigkeitsverschiebung, die im Organismus stattfindet. Durch die erhöhte Kapillarpermeabilität bedingt, verläßt eine eiweißreiche Flüssigkeit die Blutbahn - sekundär auch das Interstitium im nichtverbrannten Gebiet - und tritt am Verbrennungsort als Wundexsudation in Erscheinung oder befindet sich ohne erhebliches Nässen nach außen als Ödem im Gewebe. Diese Flüssigkeitsverluste können bei ausgedehnten Verbrennungen sehr erhebliche Werte erreichen. Es können 20 - 60 % des zirkulierenden Volumens - das sind beim Erwachsenen 3 - 4 l Flüssigkeit - in kurzer Zeit den nicht verbrannten Körperteilen entzogen werden. Die daraus resultierende plötzliche Verminderung der zirkulierenden Blutmenge ist die wichtigste Ursache für eine akute Kreislaufinsuffizienz. Die Verbrennungskrankheit, die außerdem mit einer Frühhämolysse und starkem Elektrolytverlust einhergeht, ist je nach Schwere mit einem Schock bzw. mit Schocksymptomen vergesellschaftet.

Da der Ersatz von Blutkörperchen, Serum-Eiweiß, Elektrolyten und Wasser heute in optimaler Weise möglich ist (Substitution nach der EVANS-Formel (1)) kann die Ursache für den Tod nach Verbrennungen nicht im Volumenmangel bzw. in Störungen des Elektrolyt-Haushaltes liegen. Die Ursache für den häufig tödlichen Ausgang solcher Traumen ist nach KOSLOWSKI (2) in einer Enzymentgleisung zu suchen, die ein wesentlicher Bestandteil des Schocks ist.

Das Kernsymptom des Schocks ist die reduzierte Mikrozirkulation. Sie kann auf drei Mechanismen basieren:

1. der Vasokonstriktion
2. der Vasoocclusion durch Thrombusbildung
3. der Vasokompression durch Bildung eines perivaskulären Ödems.

Am Zustandekommen der beiden letztgenannten Mechanismen spielen die Proteasen eine führende Rolle.

Von größerer Bedeutung ist die Frage, ob es möglich ist, die Verbrennungskrankheit und den sie begleitenden Schock kausal zu therapieren. Kausale Therapie heißt, dort in das Schockgeschehen einzugreifen, wo es zur Freisetzung von proteolytischen Enzymen kommt, die ihrerseits die nachfolgende Bildung toxischer Peptide, die Kininaktivierung, die erhöhte Kapillarpermeabilität und die Hyperosmose bewirken.

Durch die Arbeit von WERLE, KRAUT und FREY, die 1925 die Proteinase Kallikrein und 1927 ein inhibitorisches Prinzip des Kallikrein, den sogenannten FREY-Inhibitor, später Trasylol genannt, entdeckten, wurde die Tür für eine derartige Therapie geöffnet.

Leider wird auch heute noch von der vorhandenen Möglichkeit, Enzyminhibitoren in der Schockbekämpfung einzusetzen, in Klinik und Praxis nicht oder nur wenig Gebrauch gemacht.

Daher sind verschiedene, voneinander unabhängige Arbeitsgruppen ständig darum bemüht, neue, verbesserte Enzyminhibitoren zu finden, um die täglich vielfach auftretenden Schockfolgen wirkungsvoller bekämpfen zu können. So ist auch schon seit geraumer Zeit bekannt, daß Indometacin, Acetylsalicylsäure und Prostaglandine in das Kallikrein - Kinin - System einzugreifen vermögen und synergistisch zum Trasylol wirken.

Ziel der Arbeit ist es, diese Substanzen und das Trasylool im Tierexperiment zu erproben, die Wirkungen der genannten Stoffe im standardisierten Verbrennungsschockmodell zu objektivieren und die so gewonnenen Ergebnisse einander gegenüberzustellen.

B

GESCHICHTE, CHEMIE UND WIRKUNGEN DES KALLIKREIN-KININ-SYSTEMS UND SEINER INHIBITOREN

1. Geschichte der Entdeckung des Kallikrein und des Kininsystems

ABELOUS und BARDIER hatten bereits im Jahre 1909 im Urin eine blutdrucksenkende Substanz entdeckt, die sie Urohypotensin nannten.

1925 erkannte FREY, daß der mittlere Blutdruck von Hunden durch intravenöse Harninjektion im Sinne einer Blutdrucksenkung zu beeinflussen ist (3). Zusammen mit WILLSTAEDTER gelang es ihm, die hochmolekulare, thermolabile Substanz, die zunächst F-Substanz (FREY-Substanz) genannt wurde, zu isolieren. Auf der Suche nach dem Entstehungsort der F-Substanz fand der Arbeitskreis FREY, KRAUT und WERLE große Mengen dieser Substanz in Pankreasextrakten von Rind, Schwein und Mensch. Da das Pankreas als Ursprungsort angenommen wurde, taufte man die F-Substanz in Kallikrein (griechisch: Kallikreos = Pankreas) um.

FREY konnte in Zusammenarbeit mit KRAUT nachweisen, daß diese blutdrucksenkende Substanz durch Kontakt mit Plasma inaktiviert wird. WERLE erkannte, daß das Kallikrein im Plasmasekret größtenteils als inaktive Vorstufe vorliegt, die durch Trypsin aktivierbar ist. (4)

In jüngster Zeit wurden von MORIWAKI et al. in den Samen-
drüsen des Meerschweinchens (5) und von FRITZ in den
Akrosomen der menschlichen Spermatozyten (6) Enzyme, die
kallikreinähnlich sind, gefunden.

1936 entdeckte WERLE (7) eine Substanz, die durch Einwirkung von Kallikrein auf Serum entsteht und die eine viel-

fach höhere Kreislaufaktivität besitzt als das Kallikrein selbst. Er bezeichnete diese Substanz als Kallidin und das Kallikreinsubstrat als Kallidinogen.

1949 fand ROCHA E SILVA eine weitere blutdrucksenkende Substanz, die durch die Proteinase Kallikrein aus dem Blutserum freigesetzt wird: das Nonapeptid Bradykinin (8).

WERLE erkannte 1950, daß Kallidin und Bradykinin aus dem selben Substrat im Plasma, einer α_2 -Globulinfraction, stammen; die Isolierung, Sequenzanalyse und Synthese beider Substanzen erfolgte 1960 - 1962 (9, 10). Die durch das Kallikrein freigesetzten Substanzen werden allgemein als Kinine, ihre inaktiven Vorstufen als Kininogene und die Enzyme, die Kinin aus Kininogen freisetzen, als Kininogenase bezeichnet. Das Verdienst, erkannt zu haben, daß die Proteinase Kallikrein nicht direkt, sondern indirekt durch Freisetzung von Mediatoren = Kinine wirkt, kommt eindeutig WERLE zu.

1.1. Chemie des Kallikrein und der Kinine

Kallikrein gehört zu der Gruppe der Peptidylpeptid-Hydrolasen. Von der Bausteinanalyse aus gesehen handelt es sich bei den verschiedenen Kallikreinen um Proteinmoleküle mit einem mittleren Molekulargewicht von ca. 34000; eine Ausnahme bildet das Plasmakallikrein, MG = 97000 (11). Die Anzahl sowie die Sequenz der Aminosäuren ist sehr ähnlich; außerdem kommen in allen Kallikreinen einige Moleküle Glukosamin und Hexosen, in vielen, aber nicht in allen Molekülen, Galaktosamin vor.

Als Kinine bezeichnet man die zur Gruppe der Gewebshormone gehörenden biologisch aktiven Polypeptide, die nicht von bestimmten Drüsen sezerniert werden, sondern ubiquitär vorkommen. Zu ihnen gehören die Angiotensingruppe, die Kiningruppe und die Hormone des Gastrointestinaltraktes.

1.2. Wirkungen des Kallikrein und der Kinine

Allen Kininen ist gemeinsam, daß sie Kininogen spalten. Sie zeichnen sich durch hohe Substratspezifität aus und unterscheiden sich durch den Ort, an dem sie ihr Substratmolekül angreifen. So spalten Organ- und Harnkallikrein zwischen Methionin und Lysin, während Plasmakallikrein und Trypsin zwischen Lysin und Arginin spalten (13).

Kallikrein das über verschiedene Vorstufen entsteht, wirkt als Protease und setzt durch Spaltung zweier Peptidbindungen des Kininogens die vasoaktiven Kinine frei: das Nonapeptid Bradykinin und das Dekapeptid Kallidin (Abb.1), wobei das Bradykinin nur durch Serumkallikrein und Trypsin, nicht aber durch Organkallikreine, freigesetzt wird.

Die Ursachen der Kallikreinaktivierung und -freisetzung können Traumen, Entzündungen, Toxinwirkungen und Schockarten verschiedenster Genese sein.

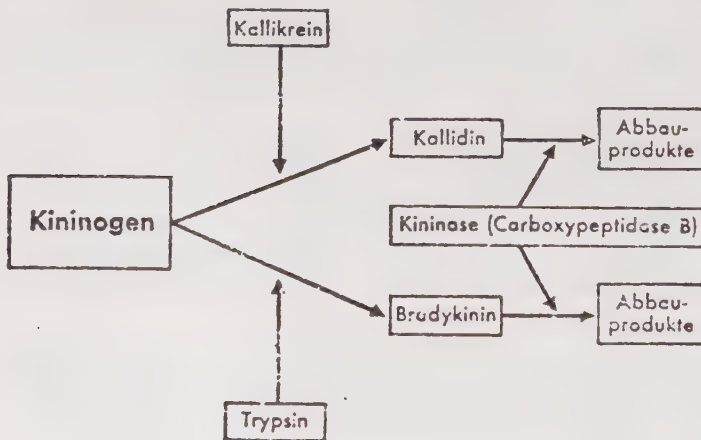


Abb.1: Wirkung der Proteinasen Kallikrein und Trypsin auf das Kininsystem (modifiziert aus einer Trasylool-Informationsschrift der Fa. BAYER, Leverkusen).

Alle diese Ereignisse führen im Blutplasma zur Umwandlung des inaktivierten in den aktivierten HAGEMAN-Faktor. Dieser wirkt sowohl auf die Blutgerinnung als auch auf die Fibrinolyse, so daß es zu einer Koppelung zwischen diesen beiden Systemen kommt. Außerdem bewirkt der aktivierte HAGEMAN-Faktor die Umwandlung von Präkallikrein in Kallikrein, das seinerseits zur Umwandlung von Kininogen in Kinin führt. (Abb. 2)

Zu einer verstärkten und protrahierten pharmakologischen Wirkung der Kinine kann es durch Hemmung der Kininasen kommen, z.B. durch Carboxypeptidase B und N und durch die im Serum vorkommenden Aminopeptidasen (12).

Die Bildung der Kinine kann durch eine Hemmung des Kallikreins durch verschiedene Inhibitoren abgeschwächt oder verhindert werden.

Kinine haben folgende pharmakologische Wirkungen:

- periphere Vasodilation und damit verbundene Blutdrucksenkung (14),
- Kontraktion glatter Muskeln von Uterus, Magen, Darm und Bronchien (15),
- Steigerung der Kapillarpermeabilität (16),
- Zunahme der Frequenz sowie des Schlag- und Minutenvolumens des Herzens.

Kinine können Leukozytenwanderungen auslösen (17) und wirken außerdem schmerzauslösend.

LEWIS (18) fand, daß Kinine alle Zeichen der Entzündung - rubor, dolor, tumor, calor, fuctio laesa - hervorrufen können.

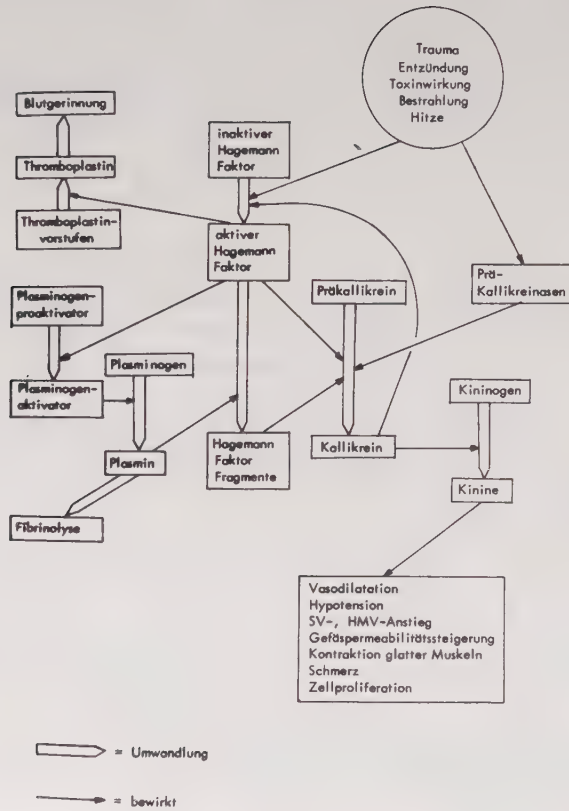


Abb. 2: Entstehungsmechanismus und Wirkungen der Kinine

Das Kininsystem steht in vielfältiger Wechselbeziehung zu anderen Mediatorsystemen. In diesem Zusammenhang konnte LEWIS z.B. nachweisen, daß Bradykinin aus dem Nebennierenmark Katecholamine freisetzt. Es ist denkbar, daß diese Katecholamine zur Gegenregulierung der Kininwirkung dienen.

2. Geschichte und Entdeckung des Trasylol

Die Geschichte des Trasylol reicht wesentlich weiter als auf das Jahr 1953 zurück, in dem FREY und Mitarbeiter den Inhibitor in der Klinik einführten

1929 entdeckte WERLE im Laboratorium von KRAUT einen Inaktivator für Kallikrein in Lymphknoten und Ohrspeicheldrüsen von Rindern. Bei seinen Untersuchungen über den Bildungs-ort des Kallikrein im Säugetierorganismus stieß er auf eine kleine Drüse (die sich später als Lymphknoten entpuppte), die mit dem Pankreas verbunden war, sich aber in Form und Konsistenz von ihm unterschied. Er nahm an, daß Kallikrein zuerst diesen Lymphknoten passieren müsse, um dann in inaktivierter Form ins Blut zu gelangen (19). Daraufhin extrahierte er solche Lymphknoten und konnte in den klaren Extrakten große Mengen Inaktivator nachweisen.

Später stellte WERLE fest, daß der Inaktivator auch in anderen Organen des Rindes, wie in Leber und Lunge, sowie in geringen Mengen auch in Geweben von Ziege und Schaf vorkommt, aber nicht identisch mit dem Seruminaktivator ist (20). Der sogenannte Drüseninaktivator - er erhielt später die Bezeichnung Trasylol - ist im Gegensatz zum Serum-Inaktivator niedermolekular und erwies sich als identisch mit dem von KUNITZ 1935 im Pankreas von Rindern nachgewiesenen basischen Trypsin-Inhibitor, was im Jahre 1965 und 1966 durch die Aufklärung der Aminosäurenfrequenz durch ANDERER und HÖRNLE (21) und LASKOWSKI sen. (22) bestätigt wurde.

Während das Kallikrein bereits sehr früh (1930) durch FREY in Zusammenarbeit mit der Firma BAYER in den Arzneischatz eingeführt wurde, ging die Entwicklung der Inhibitortherapie wesentlich langsamer vor sich. Dies ist verständlich, wenn man die beiden Gründe dafür bedenkt:

1. stellte die Isolierung und Reinigung des Inhibitors
- zuerst aus Rinderparotis, später aus Rinderlungen -
eine schwierige Aufgabe für die Biochemie dar, und
2. war anfangs über die pathogenetische Bedeutung von Proteinasen und ihrer Inhibitoren bei Krankheiten praktisch nichts bekannt.

Diese Kenntnislücke schloß sich nur langsam, indem über den experimentellen und klinischen Nachweis therapeutischer Wirkungen von Proteinaseninhibitoren der indirekte Schluß der pathophysiologischen Relevanz von Proteinasen gezogen werden konnte. Die wechselseitige Befruchtung und der Umfang der zugewachsenen Erkenntnisbereicherung läßt sich heute noch nicht abschließend beurteilen, da der Prozeß noch keineswegs abgeschlossen ist. Daß seine Bedeutung groß ist, steht jetzt bereits außer Zweifel, ebenso wie die Tatsache, daß wir heute schon mehrere klare Inhibitorindikationen in der Therapie verzeichnen können.

Am Anfang dieser Entwicklung stand der mutige Versuch von FREY, KRAUT und WERLE, Trasylol bei der akuten Pankreatitis einzusetzen. In therapeutischer Hinsicht war dies der Ausgangspunkt für den Einsatz von Enzyminhibitoren in der Klinik. Die Ableitung dieser Indikation geht von der Vorstellung aus, daß dieses Organ besonders reich an Proteinasen ist (Trypsin, Chymotrypsin, Kallikrein u.a.) und angenommen werden konnte, daß die Aktivitäten dieser Enzyme, die in die Prozesse der Pankreatitis und der Pankreasnekrose eingreifen, durch die intravenöse Verabreichung von Drüseninaktivatoren gehemmt werden.

2.1. Chemie des Trasylol

Trasylol ist ein basisches Polypeptid, bestehend aus 58 Aminosäuren und 4 Amidgruppen, mit einem Molekulargewicht von 6513 (Abb. 3).

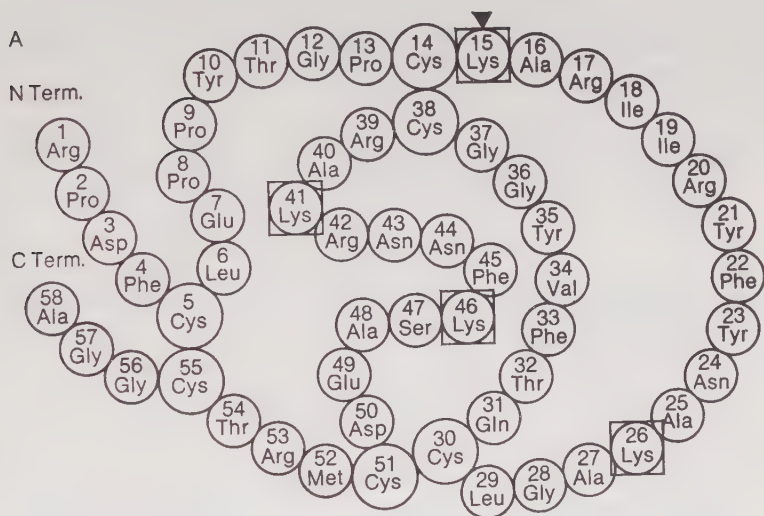


Abb. 3: Struktur des Trasylol
(Aus Pharmaberichte BAYER 19)

ACHER sowie LASKOWSKI sen. (23) und jun. konnten nachweisen, daß die freie Aminogruppe des Lysin-15-Restes für die Inhibitorwirkung gegenüber Trypsin von entscheidender Bedeutung ist. FRITZ und Mitarbeiter in München ermittelten, daß das auch für die Inhibition von Kallikrein und Chymotrypsin zutrifft (24).

2.2. Wirkung des Trasylol

2.2.1. Trasylol als Proteinaseinhibitor

Die durch Trasylol hemmbaren Poteinasen besitzen eine proteolytische und eine esterolytische Wirkung. Zur Gruppe dieser Esteroproteinasen gehören außer den Kininogenasen (Kallikrein) das Trypsin, das Chymotrypsin, das Plasmin, der Plasminaktivator, die Plasmafaktoren in der Gerinnungsphase und die Gewebs- und leukozytären Proteinase.

Über die Eingriffsmöglichkeiten des Trasylol in pathophysiologische Vorgänge läßt sich folgendes sagen:

Alle Effekte, die durch das Trasylol zustandekommen, müssen auf die Hemmung, die diese Substanz auf die überschießende Freisetzung von Proteasen im Schockgeschehen ausübt, zurückgeführt werden.

Trasylol wirkt folgendermaßen:

1. antithromboplastisch (Verminderung der Hyperkoagulabilität), (25-28);
2. antifibrinolytisch (29, 30);
3. permeabilitätssenkend (31);
4. antiödematös (vor allem bei Lungenödem) (32-35);
5. zirkulationsfördernd (vor allem im Kapillarbereich) erweiternd auf das arterielle und verengend auf das venöse Gefäßbett und damit blutdrucksteigernd bzw. -stabilisierend (36-38);
6. erhöhend auf den Sauerstoffpartialdruck, verbessernd auf die Sauerstoffsättigung sowie vermindernd auf die Wasser-

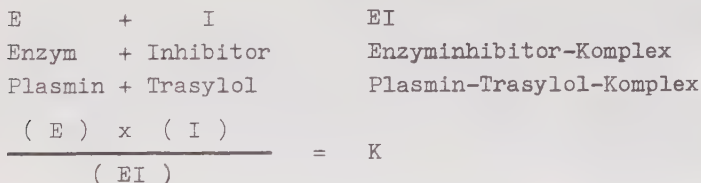
stoffionenkonzentration (39, 40);

7. senkend auf hohe Lipidwerte bis zum Normbereich (41, 42).

Zu Punkt 2 ist folgendes anzumerken:

Die Hemmung der Fibrinolyse kommt durch die Plasmininhibition zustande. Eine Plasmininhibition steht der Auflösung von Mikrotromben (DIC) in der Endstrombahn entgegen. Es ist aber eine unbedingte therapeutische Notwendigkeit, die Mikrozyrkulation von Fibrinablagerungen (=Mikrothromben) zu befreien, um so ein Offenhalten der Endstrombahn beim Schock zu gewährleisten. Folglich wäre die Hemmung des Plasmin - und damit der Fibrinolyse - durch das Trasylol (einer der stärksten Plasmininhibitoren) im Schock scheinbar völlig kontraindiziert.

Diesen Widerspruch scheint HABERLAND (43) aufgeklärt zu haben: Er geht davon aus, daß Enzym (=Plasmin) und Inhibitor (=Trasylol) einen reversiblen Komplex bilden. Die Reaktion erfolgt nach dem Massenwirkungsgesetz.



Dabei handelt es sich um einen Vorgang, der die Verschwendung des Enzyms mit nicht spezifischen Substraten verhindert, nachdem es durch ein Trauma im Überschuß in Freiheit gesetzt wurde. Normalerweise wird im Plasma diese Funktion von zirkulierenden Inhibitoren erfüllt (z.B. α -Anti-Trypsin).

Der Inhibitor wird rasch eliminiert, und man erhält ein Puffersystem, das sicherstellt, daß die Aktivierung des Enzyms in

dem Bereich bleibt, der für eine therapeutische Fibrinolyse notwendig ist.

Es handelt sich bei dem sogenannten antifibrinolytischen Effekt des Trasylol also nicht um eine reine Hemmung der Fibrinolyse, die kontraindiziert wäre, sondern um ein sinnvolles Bremsen der beim Schock überschießenden Plasminaktivierung. So wird einerseits verhindert, daß unphysiologisch viel Substrat (=Fibrin und Fibrinogen) abgebaut wird und andererseits, daß das Enzym (=Plasmin) durch diese unspezifische Reaktion vergeudet wird.

Zusammenfassend läßt sich diesbezüglich sagen, daß das Trasylol weder ein reines Fibrinolytikum noch ein echtes Antifibrinolytikum ist. Zusammen mit dem Plasmin bildet es - durch die eben beschriebene pufferähnliche Wirkung - einen sinnvollen Bestandteil der beim Schock notwendigen fibrinolytischen Therapie.

2.2.2. Trasylol als Stabilisator der Transmitterstrecke

Neuere Untersuchungen beziehen sich auf die Einwirkung von Trasylol auf die Endstrombahn und auf die Transmitterstrecke (169). Durch verschiedene Untersuchungsverfahren konnten J. EISENBACH und H. HEINE zeigen, daß im postischämischen Verlauf (z.B. beim Schock) erhebliche Veränderungen an der Endstrombahn und der sog. Transmitterstrecke auftreten. Nach Auffassung dieser beiden Autoren beginnt die Transmitterstrecke bereits mit dem Kohlehydrat-Protein-Film, dem surface coat, der Endothelzelle (170,171). Ferner gehört dazu die die Endothelzelle unterlagernde elektronenoptische Basalmembran und der diese wiederum unterlagernde Filz feinsten Kollagenfibrillen mit eingelagerter Grundsubstanz, die gemeinsam die lichtmikroskopische Basalmembran bilden. Darauf folgt der eigentliche interstitielle Raum - in verschiedenen Organen verschieden ausgeprägt - in dem die Gewebszellen,

Kollagen- und elastische Fasern eingebettet in die Proteoglukane der Grundsubstanz liegen (Abb. 4). Daran anschließend findet sich wiederum ein Oberflächenfilm aus Kohlenhydratproteinen, die Glykokalyx der Parenchymzelle. Diese Glykokalyx ist, wie Beobachtungen von EISENBACH und HEINE ergaben, ebenfalls um die verschiedenen Parenchymzellen organspezifisch räumlich und chemisch aufgebaut. Der ganze Stofftransport von und zur Parenchymzelle muß diese kompliziert zusammengesetzte Transmitterstrecke durchlaufen, die insgesamt die Wirkung eines Molekularsiebes hat.

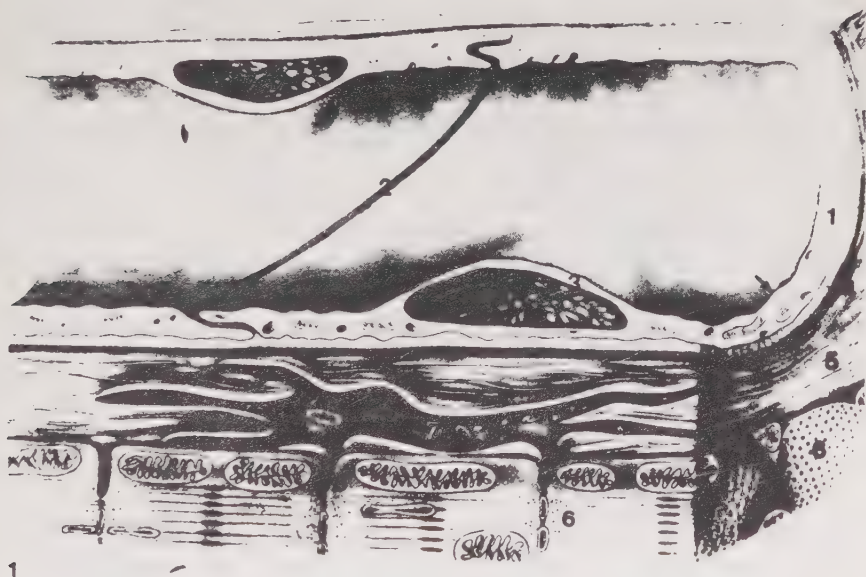


Abb. 4: Myokard. Räumliche Darstellung der feinstrukturellen Beziehung zwischen Endstrombahn, Transmitterstrecke und Parenchymzelle. 1 Endothelzelle mit aufgelagerter Glykokalyx (Pfeil), 2 Endothelzellgrenzen (small-pore system); 3 Endothelzellkern; 4 Basalmembran mit Lamina rara (direkt unter der Endothelzelle) und Lamina densa. 5 Transmitterstrecke mit eingelagerten Kollagen-, Retikulin- und elastischen Fasern in der Grundsubstanz; 6 Längs- und Querschnitt einer Herzmuskelzelle mit Glykokalyx (Pfeil); 7 interstitielle Zelle; 8 transversales Tubulussystem.

Das biologische Fließgleichgewicht der Transmitterstrecke, d.h. der Auf- und Abbau der Proteoglykane, ist in seinen einzelnen Komponenten wesentlich von der Synthese- und Abbaurate der interstitiellen Zellen abhängig. Die Auswahlmechanismen und Transportphänomene der Transmitterstrecke werden vor allem von den durch Bindegewebs-, sowie Parenchym- und Endothelzellen in Form des Oberflächenfilms, synthetisierten sauren und neutralen Mukopolysaccharidproteinkomplexen bestimmt.

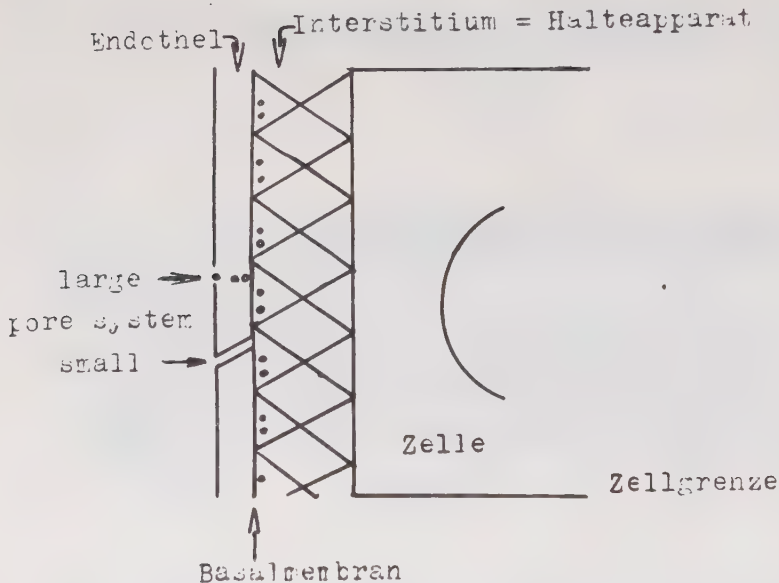


Abb. 5: Schematische Darstellung des large und small pore system

Die Abstimmung zwischen Synthese und Abbau dieser Proteoglykane ist so fein, daß bereits relativ geringe Ursachen (z.B. durchziehende Wetterfronten) das Synthese- und Abbaugleichgewicht der Proteoglykane verändern können.

2.2.2.1. Aufgaben und Funktion der Proteoglykane

Die Proteoglykane spielen aufgrund ihres hohen Polymerisationsgrades und dem Besitz polarer Gruppen als Kationenaustauscher im Wasser- und Elektrolythaushalt eine entscheidende Rolle. Ferner sind sie von großer Wichtigkeit bei der Reifung der Kollagenfibrillen und stellen weiterhin den Regulator zur Aufrechterhaltung des biochemischen und physiologischen Gleichgewichtes der Transmitterstrecke dar (132).

2.2.2.2. Reaktionen in der geschädigten Transmitterstrecke

Noxen, die dieses Gleichgewicht verändern, führen zu Veränderungen der gesamten Transmitterstrecke und damit letztlich zur Schädigung des nachgeschalteten Parenchyms. Bereits der surface coat der Endothelzelle stellt einen wichtigen Auswahlmechanismus für die zytopenptische Aktivität der Endothelzelle dar. Seine Destruktion durch irgendeine Noxe, z.B. Schock, führt bereits zu schweren Veränderungen am sog. "small and large pore system" der Endothelzelle, d.h. am Ablauf des geordneten Stoffdurchtritts. Wird die elektronenoptische Basalmembran in Mitleidenschaft gezogen, und ihre Molekularsiebfunktion zerstört, können damit große Eiweißmoleküle in das Interstitium eindringen. Dadurch werden die Abwehrfunktionen der hier befindlichen Zellen (Histiozyten, Leukozyten, Mast- und Plasmazellen) aktiviert und die Biosyntheserate der Fibroblasten verändert (169).

Die Granulozyten degranulieren, die dabei freiwerdenden Proteasen spalten aus den α_2 -Globulinen Peptide des Kallikrein-Kinin-Systems ab. Aufgrund der in der Azidose abgesunkenen pH-Werte (173) können die Kininasen anscheinend

nicht wirksam werden. Mit den nun gleichzeitig ablaufenden Gerinnungsvorgängen im Blut kommt es zu einer Depolarisation der Proteoglykane der Grundsubstanz und zur Ödembildung, zur Zerstörung der Transmitterstrecke und zum Ausschluß der spezifischen Parenchymzelle vom regulären Stoffwechsel (Abb. 6).



Abb. 6: Veränderung der in Abb. 4 dargestellten feinstrukturellen Beziehungen nach Schädigung der Endstrombahn. 1 Aufquellen und Vakuolisierung der Endothelzellen mit Verlust der Glykokalyx; 2 Verbreiterung des small-pore system mit Durchtritt von Blutzellen; 3 Endothelzellkern; 4 Destruktion der Basalmembran; 5 Ödem mit Verbreiterung der Transmitterstrecke; 6 Quellung und Destruktion der Myokardzelle sowie ihrer Glykokalyx (Pfeil); 7 Zunahme des Faseranteils und der Zellen im Interstitium; 8 transversales Tubulussystem.

2.2 2.3. Wirkungsmechanismus des Trasylol in der Transmitterstrecke

Die schützende Wirkung von Trasylol auf die Transmitterstrecke läßt sich durch zwei verschiedenartige Reaktionsweisen des Trasylolmoleküls deuten, die sich zudem noch sinnvoll ergänzen können. Die Proteinaseinhibitorwirkung des basischen Polipeptids haben wir bereits beschrieben, die z.B. bei der akuten Myokardischämie von großer Bedeutung ist. Denn mit der Einschränkung der Koronardurchblutung setzt bereits in den ersten Minuten eine Aktivierung des Kallikrein-Kinin-Systems ein. Da bekannt ist, daß die Kininasen bei saurem pH-Wert in ihrer Wirksamkeit abnehmen, kommt dem proteasen-inhibitorischen Effekt des Trasylol sicher eine wichtige Rolle zu.

Zum anderen haben EISENBACH und HEINE darauf hingewiesen, daß das Polypeptid Trasylol eine starke Affinität zu Proteoglykanen, besonders den sauren Mukopolysacchariden, besitzt. Mit dieser Affinität des Trasylols zu den Proteoglykanen ist offenbar eine Stabilisierung der Proteoglykanpolymeren verbunden, wie der bessere Erhalt der Transmitterstrecke nach Ende der Ischämie in Tierversuchen von EISENBACH und HEINE zeigte (169). Diese Autoren vermuten, daß der Schutz der Grundsubstanz in der speziellen Struktur des Trasylol-Moleküls selbst liegt. Zusammenfassend läßt sich also feststellen, daß das Trasylol-Molekül eine nachgewiesene Affinität zu den sauren Mukopolysaccharidproteinkomplexen der Grundsubstanz besitzt und daß es möglich ist, diese Grundsubstanz in ihrem regelhaften Zusammenhang zu schützen, d.h. also, daß Trasylol die Fähigkeit besitzt, die Belastbarkeit des Zellkreislaufes zu erhöhen. So kommt es zu einer Stabilisierung des Endothels der Endstrombahn und damit im gesamten Körperkreislauf erst verspätet - bei entsprechend größeren Noxen - zu den bekannten Auswirkungen des Schockgeschehens.

3. Indometacin

3.1. Chemie des Indometacin

Indometacin ist chemisch gesehen die 1-(p-Chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methylindol-3-essigsäure. Die Summenformel lautet $C_{19}H_{16}NO_4Cl$ und hat ein Molekulargewicht von $MG = 357,78$.

Die Strukturformel sieht folgendermaßen aus:

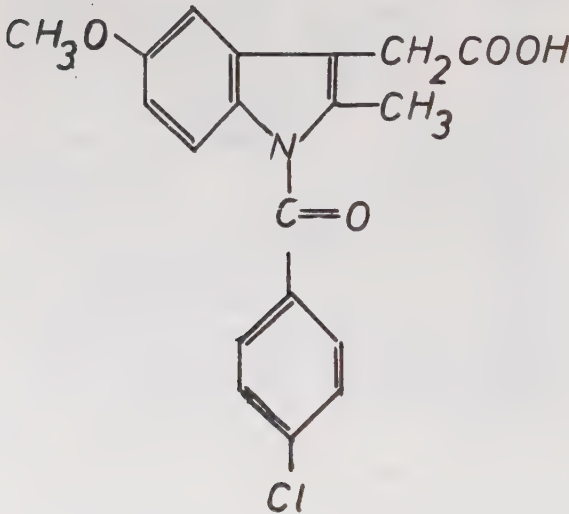


Abb. 7: Strukturformel des Indometacin

Indometacin ist ein gelblichweißes Pulver mit einem Schmelzpunkt von ungefähr 155°C ; es ist unlöslich in Wasser und Kohlenwasserstoffen, löst sich aber in: Alkohol, Azeton, Äthylen - Dichlorid und Azetonitril. In alkalischen Lösungen ist Indometacin löslich, jedoch instabil; verhältnismäßig stabil ist das Natriumsalz des Indometacin als Trockensubstanz.

3.2. Wirkung des Indometacin

Indometacin ist dreifach wirksam, und zwar

- antiphlogistisch,
- antipyretisch
- und analgetisch.

3.2.1. Antiphlogistische Wirkung

Die antiphlogistische Wirkung von Indometacin ließ sich erstmals in Tierversuchen nachweisen, wobei gezeigt wurde, daß diese Substanz sowohl die Granulomentstehung als auch die durch subplantare Injektion von Irländisch-Moos (Carrageenin) bei Ratten ausgelöste Ödembildung zu hemmen vermag (44). Diese Hemmung des Carrageeninödems ist indometacinspezifisch.

ROCHA E SILVA et al. (45) versuchte die unterschiedliche Wirkung des Indometacin - einmal Ödemunterdrückung bei durch Irisch Moos induzierter Pfotenschwellung (bei der Ratte) und andererseits Wirkungslosigkeit gegen die Permeabilitätserhöhung bei Verbrühung der Haut, folgendermaßen zu erklären: "Diese Umstände lassen vermuten, daß die Entzündungsreaktion auf milde Stimuli (Irisch Moos) sich in zwei verschiedenen Phasen entwickelt: die anfängliche Steigerung der Vaskularpermeabilität zieht den Austritt von Plasmaproteinen nach sich und dieser Phase folgt eine hauptsächlich das Wasser betreffende Permeabilitätssteigerung. Kräftige Stimuli

(Verbrühung) bedingen eine Überlappung beider Phasen, was dadurch zu erklären ist, daß das betroffene Gebiet traumatisiert wird." Die antiphlogistische Wirkung des Indometacins kommt aber hauptsächlich in der ersten Phase zur Geltung, so daß es - nach dieser Interpretation - bei Verbrühungen unwirksam bleiben muß.

Dem widersprechend, fanden WALTERS und WILLOUGHBY, daß Indometacin auch bei kräftigen Stimuli sehrwohl eine wirksame entzündungshemmende Substanz darstellt, was sie anhand standardisierter Verbrühungsversuche an der Ratte nachwiesen (44). Weiterhin stellten diese Autoren in ihren umfassenden Untersuchungen fest, daß Indometacin bei anderen Irritantien, z.B. durch Terpentin induzierte Pleuritis, unwirksam bleibt.

3.2.2. Antipyretische Wirkung

Die antipyretische Wirkung von Indometacin wurde bei Kaninchen und Ratten nach Injektion von bakteriellen Pyogenen sowie bei Ratten mit Hefe-induziertem Fieber nachgewiesen, wobei man erkannte, daß im direkten Vergleich der maximalen antipyretischen Aktivitäten im Hefe-Fieber-Test das Indometacin um ein vielfaches wirksamer ist, als andere antipyretische Substanzen (46).

3.2.3. Analgetische Wirkung

In tierexperimentellen Untersuchungen zur Ermittlung des analgetischen Effektes nichtnarkotischer Analgetika zeigte sich Indometacin wirksam. In mäßigen Dosen setzt es die Reaktionsschwelle herauf, wenn ein Druck auf die Hefe-entzündete Rattenpfote ausgeübt wird; beeinflusst aber nicht die Schmerzreaktion auf thermale Reize oder auf Druckanwendung bei einer nicht entzündeten Rattenpfote (46).

3.3. Wirkungsmechanismus des Indometacin

Nach den neuesten Erkenntnissen (47-49) ist eine Reihe vielgebrauchter Analgetika, - so auch Indometacin -, aufgrund der Tatsache wirksam, daß sie die enzymatische Synthese der Prostaglandine zu hemmen vermögen. Es ist allgemein bekannt, daß die nicht narkotisch wirkenden Analgetika bzw. Antirheumatika, wie Acetylsalicylsäure (Aspirin[®]), Aminopyrin (Pyromidon[®]), Phenacetin, Phenylbutazon (Butazolidon[®]), Indometacin (Amuno[®]) usw., sowohl analgetische als auch antipyretische, antiinflammatorische (antiphlogistische) und antirheumatische Wirkungen besitzen.

Die pathogenetische Rolle der Prostaglandine beim Entzündungsgeschehen gilt heute allgemein als anerkannt (50). So wurden z.B. eine Reihe von Prostaglandinen in entzündlichen Exsudaten gefunden (47).

Z.B. läßt sich die antipyretische Wirkung dadurch erklären, daß das Wärmezentrum des Gehirns durch endogene Prostaglandine gereizt und diese durch oben genannte Medikamente gehemmt werden (51).

Der große Unterschied von Indometacin zu den Salicylaten und verschiedenen Anti-esterasen, ist die Tatsache, daß Indometacin bei der Unterdrückung einer Terpentinen-induzierten Pleuritis und Injektion von Staphylokokkus- α -hämolisierendes Toxin als entzündungshemmendes Mittel versagt (44).

4. Prostaglandine

4.1. Geschichte der Prostaglandine

Prostaglandine sind ein Forschungsgebiet in stürmischer Entwicklung. Jährlich finden in zahlreichen wissenschaftlich entwickelten Ländern mehrere Symposien statt, die sich mit den Ergebnissen der Prostaglandinforschung befassen. Im

Jahr 1972 wurde sogar eine Zeitschrift "Prostaglandins" gegründet. Auch die Öffentlichkeit zeigt reges Interesse an diesem Thema, was zahlreiche Artikel in der Tagespresse beweisen.

Die ersten Prostaglandinwirkungen wurden - im nachhinein betrachtet - wahrscheinlich schon 1906 beobachtet, als die Injektion eines Extraktes, der aus der Samenblase eines Gehenkten gewonnen worden war, bei einem Hund zur Blutdrucksenkung führte. 1930 beschrieben zwei New Yorker Gynäkologen eine kontrahierende Wirkung menschlichen Samenplasmas an isoliertem Myometriumstreifen in vitro. Aber auch hier dürfte den Forschern nicht klar gewesen sein, in welches Forschungsgebiet sie da eingedrungen sind. In den 30er Jahren dann wurde parallel von VON EULER (52) und GOLDBLATT (53) einige Wirkungen dieser Substanzgruppe beschrieben, der VON EULER den Namen Prostaglandine gab. Die Prostaglandinforschung ruhte dann weitgehend bis zum Beginn der 60er Jahre, wo sie zunächst in Schweden begann. Seither nimmt das Interesse immer mehr zu. Man kann zwar, Dank der Forschung der 60er Jahre, die Chemie der Prostaglandine, weiß einiges über die Biosynthese, hat erkannt, daß die Prostaglandine ubiquitär in allen Säugetiergeweben vorkommen, kann viele Wirkungen und eine ganze Reihe von Bedingungen, unter denen sie im Organismus synthetisiert und/oder freigesetzt werden, kennt auch die Mechanismen, sie zu inaktivieren und metabolisieren, weiß aber immer noch nichts Sicheres über die natürliche Funktion, bzw. die physiologische Rolle der Prostaglandine in vivo.

4.2. Chemie und Struktur der Prostaglandine

Die in der Natur vorkommenden Prostaglandine besitzen ein Grundgerüst aus 20 Kohlenstoffatomen, deren Kette etwa haarnadelförmig gebogen ist. Diese räumliche Struktur ist durch Bildung eines 5-gliederigen Ringes durch eine Verbindung zwi-

schen $C_8 + C_{12}$ fixiert, außerdem besitzen die natürlichen Prostaglandine (Abb. 8) an C_{15} eine Hydroxylgruppe. Die 4 verschiedenen, mit A, B, E und F bezeichneten Typen (historische Namensgebung), unterscheiden sich durch Hydroxyl- und Ketogruppen am Ring, während die Indizes hinter den Buchstaben die Zahl der Doppelbindungen in den Ketten angeben.

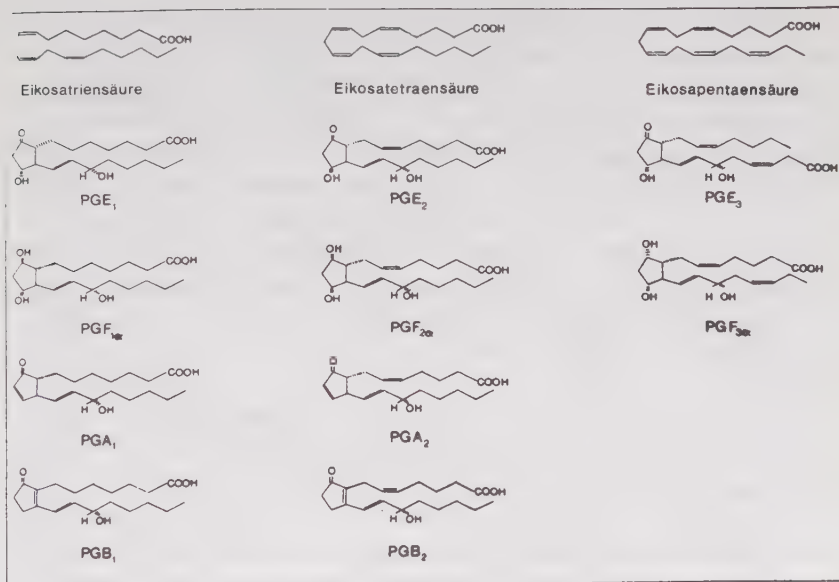


Abb. 8: Strukturformeln der natürlichen Prostaglandine und ihrer jeweiligen Fettsäurevorstufen.

4.3. Entstehung und Abbau der Prostaglandine

Der Nachweis der Biosynthese von Prostaglandinen durch Homogenat von Schafsamenblasen nach Inkubation mit ungesättigten Fettsäuren mit 20 C-Atomen und Doppelbindungen in entsprechender Zahl und Position gelang 1964 gleichzeitig und unabhän-

gig voneinander zwei verschiedenen Forschergruppen (BERGSTRÖM et al., (54), VAN DORP et al. (55)). Die Prostaglandin-Bildung erfolgt intrazellulär durch Enzymkomplexe - lokalisiert bei einer Zellfraktionierung in der Mikrosomenfraktion - die unter der Sammelbezeichnung Prostaglandin-Synthetasen zusammengefaßt werden.

Die Fähigkeit zur Prostaglandin-Bildung, scheint fast ubiquitär in allen Organen und Geweben vorhanden zu sein. Das Ausgangsmaterial der Prostaglandin-Synthese in den Zellen sind essentielle Fettsäuren. Sie liegen in den Membranen aller Zellen eingebaut in Phospholipiden vor, von denen sie zunächst durch Hydrolyse abgespalten werden müssen. Diese Reaktion wird durch das Enzym Phospholipase A katalysiert, dem damit eine Schlüsselrolle für die Prostaglandin-Synthese zukommt. Den zweiten Parameter der Prostaglandinsynthese verkörpert das Angebot von essentiellen Fettsäuren (KUNZE und VOGT, 1971) (56).

Prostaglandine haben im Organismus nur eine kurze Halbwertszeit. E + F Prostaglandine werden bei einem Durchgang durch die Lunge zu mehr als 90 % inaktiviert, wohingegen die biologische Aktivität der A-Prostaglandine nach einer Lungenpassage erhalten bleibt. Bei ihrer Entfernung aus dem Kreislauf spielt die Leber eine größere Rolle, die bei einem Durchgang 55 bis 90 % aufnimmt (FERREIRA und VANE, 1967, (57), HORTON und JONES, 1969, (58)). Für die physiologische Funktion der Prostaglandine ergibt sich daraus, daß E + F-Prostaglandin als Hormone im klassischen Sinne kaum eine Rolle spielen können. Sie wirken lediglich in unmittelbarer Umgebung ihres Entstehungsortes. Allenfalls für Prostaglandin-A könnte eine Hormonfunktion diskutiert werden.

Nach STARLING sind Hormone chemische Boten, die von ihrem Bildungsort aus, jeweils einer bestimmten innersekretorischen Drüse, auf dem Blutweg zu ihrem Erfolgsorgan trans-

portiert werden, wo sie dessen Aktivität steuern.

Die Prostaglandine wirken daher eher im Sinne der Gewebshormone bzw. "local hormones". Sie üben ihre Funktion jeweils am Ort ihrer Bildung und Freisetzung aus (WERLE, NOWAKOWSKY) (201). Typisch für sie ist, daß sie jeweils in einer bestimmten inaktiven Form gespeichert sind, schnell freisetzbar und ebenso schnell inaktiviert werden. Charakteristisch ist eine hohe pharmakologische Aktivität gegenüber glattmuskulären Organen und den Blutgefäßen im Sinne einer Verengerung oder Erweiterung. Einige spielen bei der Übertragung der Nervenenerregung eine wichtige Rolle. Es wäre gefährlich, wenn diese Stoffe die im physiologischen Geschehen an bestimmter Stelle zu bestimmten Zeiten vom Ort ihrer "beabsichtigten Wirkung" aus über den ganzen Organismus auf dem Lymph- und Blutweg verteilt würden. Der Organismus besitzt denn auch eine Reihe von hoch wirksamen Mechanismen, die dafür sorgen, daß die Gewebshormone nur "lokal" wirken können. Man kann annehmen, wenn Mechanismen für sehr rasche Inaktivierung von biologisch aktiven endogenen Substanzen gegeben sind, daß es sich bei diesen um Gewebshormone handelt, die am Ort ihrer Wirkung auch inaktiviert werden - was nicht ausschließt, daß pathologischer Weise - ein mehr oder weniger großer Anteil der liberierten Substanz in Lymph- und Blutbahn entkommt und pathologische Wirkungen auslöst (202).

Die einzelnen Schritte der Inaktivierung der Prostaglandine sind in Abb. 9 dargestellt. Der erste Schritt ist eine Oxydation der Hydroxylgruppe am C_{15} durch eine Dehydrogenase. Danach wird die C_{13} -Doppelbindung reduziert, während die Reihenfolge der beiden anschließenden Oxydationsschritte noch nicht endgültig geklärt sind. Der dabei entstehende Metabolit (Abb. 9) wurde auch im menschlichen Urin gefunden (SAMUELSSON et al., 1971) (59).

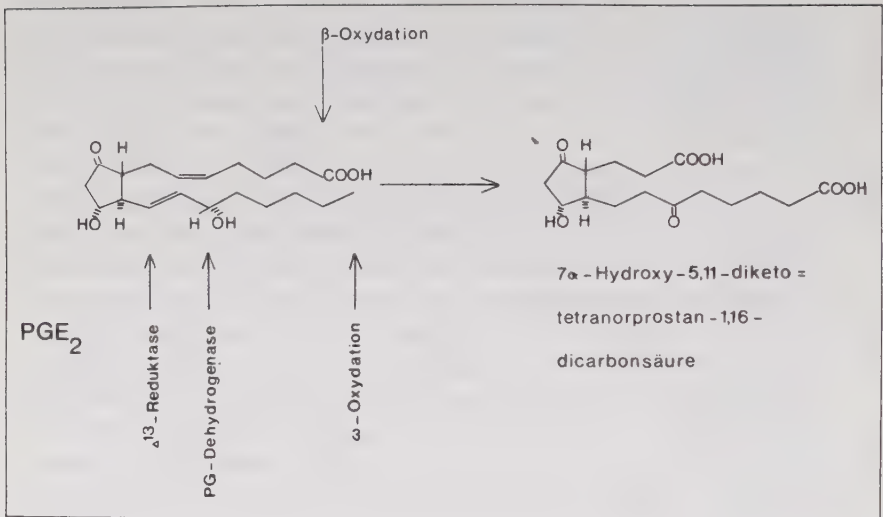


Abb. 9: Metabolische Reaktionen an PGE₂ beim Menschen (aus SAMUELSSON et al. 1971).

4.4. Biologische Wirkung der Prostaglandine

Der genaue Wirkungsmechanismus der Prostaglandine auf molekularer Ebene ist, wie schon erwähnt, noch nicht genau geklärt. Als gesichert jedoch erscheint ein Zusammenhang des in dem zellulären Membransystem lokalisierten Enzyms Adenylzyklase mit den Prostaglandinen. Die Adenylzyklase katalysiert die Umwandlung von ATP in zyklisches 3', 5' Adenosinmonophosphat (C-AMP); dieses selbst hat vielfältige biologische Wirkungen und gilt als intrazellulärer Mediator für die Wirkung vieler auf dem Blutweg von außen an die Zelle herangebrachter Hormone.

Der Zusammenhang zwischen Prostaglandinen und C-AMP ist sehr komplex. Ein Teil der Prostaglandin-Wirkung kommt wie folgt zustande:

Die Aktivität der Adenylzyklase wird durch Prostaglandine vermindert, wodurch die Konzentration von C-AMP in der Zelle abnimmt, bzw. ein normalerweise erfolgender Anstieg der C-AMP-Konzentration blockiert wird. Im Gegensatz dazu sind andere Prostaglandinwirkungen durch eine gesteigerte Aktivität der Adenylzyklase zu erklären; hierbei ist die intrazelluläre Konzentration von C-AMP erhöht und die Wirkung von C-AMP mit Prostaglandinen phänomenologisch gleich.

Es spricht vieles dafür, daß die Primärwirkung von Prostaglandinen an der Zellmembran stattfindet. Irritationen der Zellmembran führen zur Bildung von Prostaglandinen in der betroffenen Zelle. Dabei kann es sich um eine mechanische Verformung, um eine Nervenreizung oder aber um den Einfluß von Pharmaka auf die Zellmembran handeln. Die Wirkung der dabei gebildeten Prostaglandine kann so verstanden werden, daß sie die Zelle in ihrem ursprünglichen Zustand zu stabilisieren trachten.

"Wird beispielsweise ein menschlicher Myometriumstreifen in einem Organbad passiv gedehnt, so produzieren die Muskelzellen Prostaglandine, die sie auch in das Bademedium abgeben, und einen zweiten, in demselben Organbad aufgehängten Myometriumstreifen zur Kontraktion bringen. Die Dehnung des Muskels hat also zur Bildung von Prostaglandinen geführt, wodurch die Spannung des Muskels und damit der Widerstand gegen eine weitere Dehnung erhöht wird." (G. FÜLGRAFF) (60).

4.5. Physiologische Wirkung der Prostaglandine

Die Prostaglandine sind u.a. die Vermittler von Fieber, Entzündungserscheinungen und Schmerzen (47).

4.5.1. Fieber

PGE₁ in den 3. Hirnventrikel injiziert, ist die am stärksten pyretisch wirksame bis jetzt bekannte Substanz (47). Weiterhin ist ein durch PGE₁ induziertes Fieber unbeeinflussbar durch Paracetamol. MILTON und WENDLANDT (61) vermuteten deshalb, daß antipyretisch wirksame Substanzen mit der Freisetzung von PGE₁ - bedingt durch 5HT oder Pyrogenen - interferieren. D.h. normalerweise hemmt Paracetamol die PG-Synthese, was in diesem Falle eine Fiebersenkung zur Folge haben müßte. Wird allerdings PGE₁ direkt in den 3. Ventrikel injiziert, ist eine Blockierung der Synthese und damit der Wirkung der PG nicht möglich, folglich bleibt das Fieber in diesem Falle unbeeinflussbar.

4.5.2. Entzündung

Der Zusammenhang von PG und Entzündungserscheinungen ist inzwischen mehr als gesichert. So werden z.B. bei der Anaphylaxie (62) die PG zusammen mit den anderen bekannten Mediatoren in entzündlichem Exsudat gefunden (47). Ein Histaminausstoß in der ersten Stunde wird gefolgt von einer 5-Hydroxytryptamin- und Kininfreisetzung. Danach beginnen die PG (meist PGE₂) (63) in immer höherer Konzentration im entzündlichen Exsudat zu erscheinen, so daß sie eine Konzentration von 80 ng/ml 16 Stunden später erreicht haben. So sind Prostaglandine z.B. auch in der Lymphe von verbrühten Hundepfoten (186), in der verbrühten Haut von Meerschweinchen (187), in menschlicher Brandblasenflüssigkeit (200) und in der entzündeten menschlichen Haut gefunden worden (188, 189). Demgegenüber konnten in nicht entzündeter menschlicher Haut keine Prostaglandine gefunden werden.

Es wurde beobachtet, daß die PG-Phase der Entzündung mit der Leukozytenauswanderung an der entzündeten Stelle zusammen-

fällt (64). Bis heute war es jedoch noch nicht möglich zu entscheiden, ob die PG-Produktion durch die Leukozyteneinwanderung, die örtlichen Gewebszellen oder durch beides bedingt ist.

4.5.3. Schmerzen

PIPER und VANE weisen in ihrer Arbeit (47) auf das Vorhandensein und die Wirkung von RCS (Rabbitsaorta-Contracting-Substance) hin, die ein Zwischenprodukt in der PG-Biosynthese darstellt. RCS hat starke pharmakologische Wirkung, es kontrahiert z.B. die Kaninchenaorta und viele Arterienmuskeln verschiedener anderer Spezies (65, 66). Verschiedene Anzeichen: RCS-Freisetzung durch Arachidonsäure, sein Erscheinen immer im Zusammenhang mit Prostaglandinen, seine Instabilität und die Hemmung seiner Freisetzung durch aspirinähnliche Stoffe, deuten darauf hin (67), daß RCS das zyklische Peroxid ist, das als instabile Zwischensubstanz in der Biosynthese der PG aus Arachidonsäure postuliert wird. In der Tat konnte FERREIRA (68) zeigen, daß die bei der Prostaglandin-Biosynthese intermediär entstehenden Fettsäure-Hydroperoxide, aber auch Prostaglandine (z.B. PGE_1) selbst, bei lokaler Applikation heftigen Schmerz verursachen. Wurde jedoch PGE_1 in geringer Konzentration lokal appliziert, wie sie in entzündlichem Gewebe gefunden wird, so resultiert ein Zustand einer Hyperalgesie. Es trat kein direkter Schmerz auf, jedoch wurden andere Reize sehr leicht als Schmerz empfunden. Daraus wurde die Vorstellung abgeleitet, daß bei einem Entzündungsvorgang durch lokal entstehende Prostaglandine und deren Biosynthese-Zwischenprodukte die Reizschwelle der Schmerzrezeptoren erniedrigt wird (50).

Das bis heute im einzelnen nachgewiesene Aktivitätsspektrum der PG kann durchaus als verwirrend bezeichnet werden (69):

1. Vasodilatatorisch und blutdrucksenkend. Wahrscheinliche Beteiligung an der Regulierung der Blutversorgung verschied-

dener Organe, vor allem der Nieren.

2. Einfluß auf die männliche Fertilität (bei Männern mit Fertilitätsstörungen ist die Prostaglandinproduktion in der Samenflüssigkeit im Durchschnitt auf $1/3$ vermindert).
3. In ihrer Wirkung teils entzündungsfördernd, teils entzündungshemmend. Wahrscheinlich beruht der antipyretische und analgetische Effekt des ASS auf der Blockade der Prostaglandinsynthese an den Thrombozyten.
4. Beeinflussung der Corpus-luteum-Funktion, des Transports der Eizelle durch den Eileiter und die Nidation.
5. Wahrscheinlich entscheidende Rolle beim Geburtsvorgang, besonders bei der Weheneinleitung.
6. Hemmung der Magensaftsekretion.
7. Steigerung der Darmperistaltik.
8. Erschlaffung der Bronchialmuskulatur (mit verbesserter Sauerstoffzufuhr bei Asthma).
9. Hemmung der Thrombozytenaggregation (70, 71).
10. Vasokonstruktive Eigenschaften (Abschwellung entzündeter Nasenschleimhäute).
11. Hemmung der Noradrenalinfreigabe und damit der neuronalen Reizleitung im sympathischen Nervensystem.
12. Hemmung des Abbaues von Lipiden im Fettgewebe und anderer hormonabhängiger Stoffwechselvorgänge.
13. Vermehrung der Ausscheidung von Natrium und Harnstoff.

So ist also der molekulare Wirkungsmechanismus, sowie die Aktivitäts- und Wirkungsunterschiede zwischen den einzelnen Prostaglandin-Typen noch unaufgeklärt, jedoch das Erscheinungsbild und die Vielfalt der biologischen und physiologischen Prostaglandin-Wirkung kaum zu übersehen.

Im Rahmen unseres Themas ist es nun von Bedeutung, anhand von Tier-Versuchen zu klären, inwieweit sich die Prostaglandine bei der Verbrennungskrankheit auswirken, bzw. welche Rolle sie dabei spielen.

4.6. Prostaglandine und Kinine

Chemisch gleichen sich die PGs und Kinine nur darin, daß sie organische Verbindungen mit einer freien Karboxylgruppe sind. die PGs sind Fettsäuren mit einem MG von etwa 300 bis 400 und ihre Ketten enthalten nur C-, H- und O-Atome.

Die biologische Eigenschaft der PG ändert sich etwas mit der Anzahl der Doppelbindungen in der Kette (angezeigt durch die Fußnote 1,2,3) und deutlicher mit den Substituenten am Ring (angezeigt durch die Buchstaben A,E,F).

Die biologischen Eigenschaften der PG und Kinine ähneln sich in zwei Punkten:

1. Beide stellen endogene Substanzen dar, die an vielen Stellen im Körper freigesetzt und sehr schnell durch spezifische Mechanismen wieder inaktiviert werden können.
2. Beide, Kinine und PG, haben eine starke Wirkung auf die
 - glatte Muskulatur,
 - Blutgefäße,
 - Nervenzellen.

Somit kann man beide Substanzen zu den "lokalen Hormonen" zählen (190). Der Sinn für eine örtliche Freisetzung und schnelle Inaktivierung eines solchen Stoffes liegt darin, daß er nur an einer bestimmten Stelle, zu einer bestimmten Zeit im Körper wirken soll, da es äußerst gefährlich wäre, wenn dieses "Hormon" in aktiver Form im ganzen Körper verteilt wäre. So nämlich wirken die klassischen Hormone - als chemische Boten (STARLING) - die in einer sekretorischen Drüse gebildet auf dem Blutwege zu ihrem Erfolgsorgan transportiert werden und dort bei Erreichen eines gewissen Wirkspiegels dessen Aktivität steuern.

Der große Unterschied zwischen beiden Substanzen ist nun der,

daß nicht alle PG - so wie die Kinine - in gleicher Weise wirken. So relaxiert z.B. PGA und PGE einen menschlichen Myometriumstreifen in vitro, wohingegen PGF ihn kontrahiert; öder: PGE kontrahiert das proximale und relaxiert das distale Ende des Eileiters, wohingegen PGF₂ beide Enden relaxiert und PGF_{2α} beide Enden kontrahiert (190).

Da nun aber beide Stoffgruppen auf die glatte Muskulatur, auf die Blutgefäße und auf die Nervenzelle wirken, ist eine vergleichende Betrachtung angebracht. So fand HORTON (191), daß PGE₁ und Bradykinin sich darin gleichen, daß sie den Uterus der Ratte und des Meerschweinchens kontrahieren. Beide Stoffgruppen dilatieren in Nannogrammdosen die Blutgefäße des Hinterbeins der Katze und vergrößern die Kapillarpermeabilität der Meerschweinchenhaut (190). Jedoch gibt es auch wieder Wirkungen des PGE₁, die das Bradykinin nicht aufweist und umgekehrt zeigen sich auch Reaktionen auf Bradykinin, die beim Einsatz von PGE₁ ausbleiben.

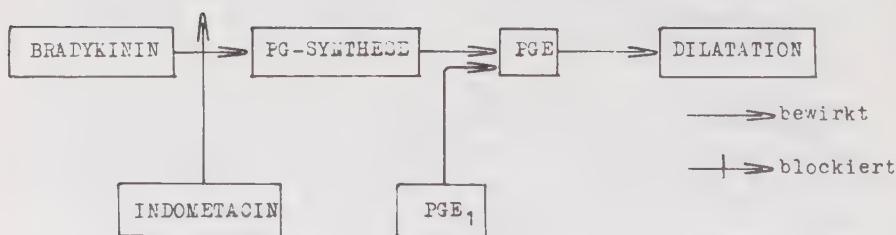


Abb. 10: Hypothese der Bradykininwirkung und deren Hemmmöglichkeit.

All dies zeigt und weist darauf hin, daß diese beiden Stoffgruppen, die Prostaglandine und Kinine, in einem Zusammenhang stehen können. E.J. MESSINA et al. (192) erkannte bei Versuchen am Kremastermuskel der Ratte, daß die bradykininbedingte arterielle Dilatation durch die örtliche Gabe von Indometacin aufgehoben wurde, wohingegen die Reaktion auf PGE_1 oder PGE_2 (Dilatation) durch Indometacin unbeeinflussbar blieb; wobei Indometacin und andere aspirinähnliche Substanzen als starke Hemmer der PG-Synthese gelten.

Abb. 10 zeigt die Hemmwirkung des Indometacin, und warum die Dilatation bei PGE_1 -Gabe durch Indometacin nicht zu beeinflussen ist.

Weiterhin haben P. NEEDLEMAN et al. (193) in Versuchen am isolierten, durchströmten Kaninchenherz gezeigt, daß nach Bradykiningabe eine Koronardilatation zu verzeichnen ist, die mit der Freisetzung einer PGE -ähnlichen Substanz einhergeht. Nun kann aber die bradykininabhängige Koronardilatation das Ergebnis zweier Dinge sein:

1. eine direkte Erschlaffung der glatten Muskulatur der Koronargefäße auf Bradykinin hin, oder
2. eine indirekte Wirkung, vermittelt durch eine endogene Substanz (193).

Um nun festzusetzen, daß eine endogene Substanz eine physiologische Wirkung vermittelt, muß gefordert werden, daß zeitliche und quantitative Zusammenhänge zwischen der Änderung der Konzentration des vermeintlichen Mediators mit Änderungen des Funktionszustandes des Organs einhergehen. Weiterhin sollte die Konzentration der Mediatorsubstanz zu dem Stimulus - hier Bradykinin - proportional sein, und letztlich sollte die Blockierung der Synthese des Mediators die physiologische Wirkung des Stimulus aufheben. Eben diese Punkte

konnten P. NEEDLEMAN et al. (193) in ihrer Arbeit nachweisen, wobei sie zu dem Ergebnis gelangen, daß Bradykinin eine konzentrationsabhängige Freisetzung einer PGE-ähnlichen Substanz am Kaninchenherzen hervorruft und Prostaglandinen die Aufgabe einer lokalen Zirkulationsregulation zukommt

Eine wichtige Voraussetzung für das Funktionieren dieses Reaktionsmodells ist die Tatsache, daß Bradykinin und Prostaglandine physiologischerweise im Herzen gebildet werden, was durch Arbeiten von G.E. BURCH (197), F.R. NETO et al. (198) und E. KIMURA et al. (199) nachgewiesen wurde.

In einer neueren Arbeit von VANE (194) wird nun noch ein weiterer Punkt beleuchtet, was den Zusammenhang zwischen Bradykinin und Prostaglandinen betrifft. Er geht von der Vorstellung aus, daß dann, wenn Prostaglandine aus jeder Zelle freigesetzt werden können, in jeder Zelle ein Vorrat von C_{20} -ungesättigten Fettsäuren vorhanden sein muß. Wobei dann diese PG-Vorstufen aus verschiedenen Fett-Pools stammen können: Cholesterinester, Phosphatide, Mono-, Di- und Triglyceride. Die PG-Biosynthese wird nun durch die Wirkung der Phospholipase A_2 aus der Phospholipidfraktion der Zelle in Gang gesetzt. Dies konnten FLOWER und BLACKWELL (195) anhand C_{14} -markierter Arachidonsäure nachweisen, indem sie zeigten, daß durch Mepacrine die Freisetzung von PG-Vorstufen blockiert wird, was sie auf eine Hemmung der Phospholipase A_2 zurückführten, da Mepacrin nachweislich ein Inhibitor der Phospholipase A_2 ist (196). Da nun nach VANE (194) Bradykinin die Freisetzung und Synthese der Prostaglandine dadurch stimuliert, daß es die Phospholipase A_2 aktiviert, ist der biologische Zusammenhang zwischen Prostaglandinen und Kininen in einem weiteren Punkt aufgeklärt, so daß sich nach Abb. 11 folgender Zusammenhang ergibt:

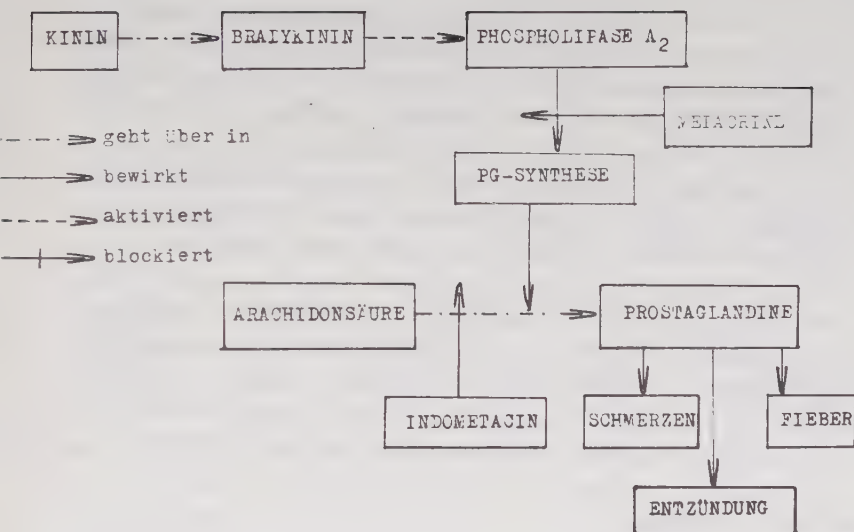


Abb. 11: Biologischer Zusammenhang zwischen PG und Kininen

Es hat sich also gezeigt, daß Bradykinin und PG in vielen biologischen Systemen zusammenwirken und daß eine Unterbrechung dieser Reaktionsfolge auf therapeutischem Wege u.U. von klinischer Bedeutung sein kann.

4.7. PGF_{2α} und die Verbrennungskrankheit

Auf den ersten Blick scheint es wenig verständlich, ein Prostaglandin im Tierexperiment gegen das Erscheinungsbild der Verbrennungskrankheit einzusetzen, wo doch, wie vorher beschrieben, bei Verbrühungen und anderen Traumen Prostaglandine von der Zelle freigesetzt werden und deren Reaktionsmuster mitbestimmen. Nun nimmt aber PGF_{2α} unter den Prostaglandinen eine

besondere Stellung ein, da es zum Teil gerade gegensätzlich zu anderen PG wirkt. So hat D.A. WOLLOUGHBY 1968 (183) in einer Arbeit gezeigt, daß $\text{PGF}_{2\alpha}$ in Dosen von 20 $\mu\text{g/kg}$ die erhöhte Permeabilität nach thermischer Schädigung der Haut an der Ratte, aufgrund seiner vasokonstriktorischen Wirkung zu unterdrücken vermag, wo hingegen z.B. PGE_1 wirkungslos blieb (183). Diese Permeabilitätserhöhung im Bereich der Kapillaren spielt im Rahmen der Verbrennungskrankheit nicht nur lokal, sondern auch, wie noch gezeigt werden wird (s. S. 55 ff), ubiquitär im Körper eine entscheidende Rolle.

Da nun $\text{PGF}_{2\alpha}$ das Verbrennungsödem dahingehend zu beeinflussen vermag, daß die Permeabilitätserhöhung nach einem Verbrennungstrauma blockiert wird, und damit einem Hauptpunkt des "burn syndrom" (s.S. 53) entgegengewirkt wird, entschlossen wir uns, $\text{PGF}_{2\alpha}$ in unsere Versuchsreihe mit aufzunehmen.

5. Acetylsalicylsäure

5.1. Geschichte der Acetylsalicylsäure

Die Bitterstoffe der Rinde verschiedener Weidenarten (botanischer Name: *Salix*) wurden schon von HIPPOKRATES, CELSIUS, DIOSCORIDES und GALEN als Heilmittel bei fieberhaften Erkrankungen angewandt. Die Geschichte der Salicylsäure gestaltet sich recht wechselvoll und romanhaft, da im Laufe der Zeit immer wieder neue Anwendungsgebiete gefunden und wieder verworfen wurden, um sie später wieder aufzugreifen.

Auch als im Jahre 1820 das Chinin mit seiner "Wunderwirkung" entdeckt wurde, konnte es die Weidenextrakte nicht verdrängen. STONE (72) berichtet 1763 - wahrscheinlich zum ersten Mal in wissenschaftlicher Art - in der englischen medizinischen Gesellschaft über die neuen Weidenextrakte. Auch JAMES (1792) (73) und WHITE (1798) (74) schrieben in Publikationen über die mannigfache Wirkung der *Salix latifolia*. Vom Jahre 1828 ab beginnt

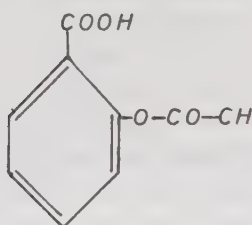
mit BUCHNER (75) vom Pharmakologischen Institut München die Zeit der chemischen Reindarstellung des "Salicin" auf den verschiedensten Wegen. PIRIA (76) (1838) gewann nach chemischer Aufbereitung aus den Blättern der Silberweide die von ihm so benannte Salicylsäure. Aus dieser Zeit stammen auch die ersten Berichte über die wundersame Wirkung der Salicylsäure, die zum Teil dem Chinin gleichgesetzt und bisweilen aufgrund seiner fiebersenkenden Wirkung vorgezogen wurde (STABEROH (77) 1831, V.D. BUSCH (78) 1833, MERK (79) 1833, LINZ (80) 1833, STEGMAYER (81) 1833, GRAFF (82) 1831, SCHNEIDER (83) 1840, BLOM (84) 1840). Die Analyse durch GERHARDT (85) 1843 bereitete den Weg für die chemische Synthese durch KOLBE (86) 1859. Zum ersten Mal wird die Salicylsäure als Therapeutikum gegen Rheumatismus von STRICKER (87) im Jahre 1876 zur gleichen Zeit wie von dem Engländer MACLAGAN (88) erwähnt. 1874 wurde durch den Chemiker V. HEYDEN die Salicylsäure auf synthetischem Wege fabrikmäßig hergestellt (Jahresproduktion: 4000 kg).

Ein neuer Abschnitt in der Geschichte der Salicylsäure mit bis heute anhaltenden therapeutischen Erfolgen wurde durch die Verbindung Salicylsäure und Essigsäure - der Acetylsalicylsäure - eingeleitet; deren Durchbruch dem Chemiker F. HOFFMANN zu verdanken ist, der sie zum ersten Mal in den Farbfabriken Bayer & Co. im Jahre 1899 herstellte.

Die Geschichte der Salicylsäure und ihrer Derivate ist sicher auch heute noch nicht abgeschlossen. Widersprüche in Anwendung und Deutung sind noch zu klären, unerwünschte Nebenwirkungen durch neue Verbindungen auszuschalten und die therapeutischen Effekte zu verbessern. Hinzuweisen ist dabei besonders auf die ständig wachsende Zahl der anglo-amerikanischen Arbeiten, die den Einfluß der Salicylsäure - hier überwiegend als Acetylsalicylsäure - für die gesamte Heilkunde experimentell-pharmakologisch und klinisch prüfen und fördern.

5.2. Chemie der Acetylsalicylsäure

Die Acetylsalicylsäure - oder mit chemischem Namen 2-Acetoxybenzoesäure - hat die Summenformel $C_9H_8O_4$ und ein Molekulargewicht von $MG = 180,2$.



Acetylsalicylsäure

Abb. 12: Strukturformel der Acetylsalicylsäure

Beschreiben läßt sich die getrocknete Substanz als weißes, kristallines Pulver oder als farblose Kristalle, die von saurem Geschmack und fast ohne Geruch sind. Acetylsalicylsäure ist in 90 %igem Äther nur leicht, in Äther und Chloroform normal und in Wasser nur schwer löslich. Seine Schmelztemperatur beträgt $141^{\circ}C$ bis $144^{\circ}C$ (Deutsches Arzneibuch 1968).

5.3. Wirkungen und Reaktionen im Organismus

Die drei wirksamsten Eigenschaften der Acetylsalicylsäure sind ihre

- antipyretischen,
- antiphlogistischen und
- analgetischen

Effekte.

5.3.1. Antipyretische Wirkung

Die am längsten bekannte pharmakologische Eigenschaft der Salicylate ist die fiebersenkende Wirkung, der antipyretische Effekt. Nach heutiger Anschauung (69) liegt der Angriffspunkt im Zentralnervensystem unter Beeinflussung des Zentrums für Temperaturregulation mit Normalisierung erhöhter Körpertemperaturen. Bedenkt man, daß sich die Körpertemperatur aus der Wärmebildung und der Wärmeabgabe - zu 4/5 über die Haut - ergibt, so läßt sich der antipyretische Effekt der Acetylsalicylsäure dadurch verstehen, daß dieser Stoff die Temperaturzentren (Kühlzentrum und Wärmezentrum) des Gehirns zu lähmen oder zu erregen vermag.

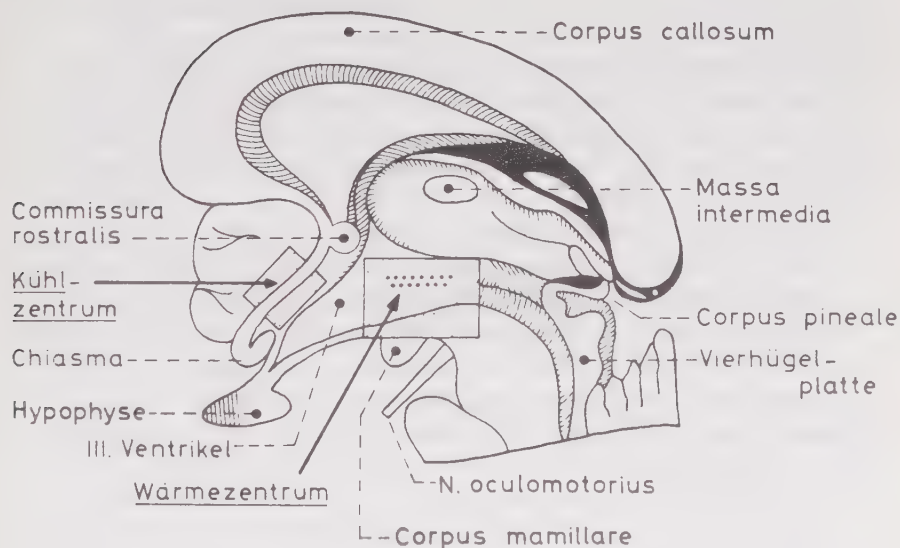


Abb. 13: Sagittalschnitt durch Zwischen- und Mittelhirn mit den Temperaturregulationszentren (EICHHOLTZ, F., 1957 (89))

KUSCHINSKY und LÜLLMANN (90) fanden heraus, daß sich mit Salicylsäure und deren Derivaten die temperaturregulierenden Zentren bis zur Norm beeinflussen lassen. Biochemisch konnte BARKER (91) dafür folgende Erklärung geben: Salicylate erhöhen an den großen Neuronen von Mollusken die Permeabilität der Zellmembran für Kalium und Natrium, und vermindert sie für Chloride. Damit wird die "Kaliumgruppe" des Reizleitungssystems teilweise inaktiviert und die Überleitung der Impulse gedämpft. D.h. die Wärmebildung, neurogen gesteuert, wird bei gleichbleibender Wärmeabgabe gedrosselt, was eine Senkung der Körpertemperatur zur Folge hat.

5.3.2. Analgetische Wirkung

Der antipyretische Effekt der Salicylsäure und ihrer Derivate ist sehr eng mit ihrer schmerzstillenden analgetischen Wirkung verbunden. Schon aus der Frühzeit der Salixanwendung wird immer wieder neben dem Fieberabfall die erhebliche Schmerzlinderung als drastischer Erfolg bei vielen fieberhaften Erkrankungen hervorgehoben. HAUSCHILD (92) erkannte, daß außer auf dem Weg der sensiblen oder gemischten Nervenbahnen die in der Peripherie entstandenen Impulse zum Thalamus und zur Hirnrinde weitergeleitet werden, auch noch von der Haut mit ihren Haargefäßen im Bindegewebe verlaufende vegetative Bahnen als Schmerzvermittler tätig sind. Salicylpräparate beeinflussen den Schmerz in seiner Teilfunktion in einem umfassenden Sicherungsmechanismus dem sog. "protektiven System", von dem die für den Organismus schädlichen = nozizeptiven Reize ausgehen und in der Hirnrinde als Schmerzerlebnis eingeprägt werden. Der Schmerz schließt sich an zwei deutlich voneinander trennbare zentrale Vorgänge an:

einmal als subjektive Schmerzempfindung im Schmerzzentrum des Großhirns und dann

als objektive Schmerzäußerung, die reflektorisch zu Abwehrbewegungen oder sonstigen peripheren Reaktionen führt.

Die Hemmung der Schmerzempfindung ist im ZNS lokalisiert, wobei noch ungeklärt ist, ob kortikal oder subkortikal (89, 90, 92, 93). Diskutiert wird, ob der analgetische Effekt der Salicylate über den Wasserhaushalt der Gewebe zustandekommt. Denn für das sogenannte Muskelrheuma, das auf Salicylate besonders gut anspricht, werden Stoffwechselprodukte verantwortlich gemacht, die sich in der Muskulatur schneller ansammeln, als sie eliminiert werden können. Es kommt dadurch zu einem begleitenden entzündlichem Ödem. Es ist nicht auszuschließen, daß die Acetylsalicylsäure dadurch Schmerzen lindert, daß sie ein schmerzhaftes Ödem zurückbildet; d.h. sie kann nicht nur auf das Sympton "Schmerz" einwirken, sondern vermag auch die Schmerzursache zu beheben oder einzuschränken.

5.3.3. Antiphlogistische Wirkung

Als Antiphlogistikum werden seit neuester Zeit nur solche Stoffe bezeichnet, die sich dadurch auszeichnen, daß sie sowohl bei enteraler, wie auch bei parentaraler und lokaler Applikation eine Entzündungshemmung verursachen, ohne gleichzeitig chemotherapeutisch effektiv zu sein. Zu diesen so charakterisierten Substanzen gehören die Salicylate und ihre Derivate. Der Vorgang der Entzündung ist an einen sehr komplexen nervösen und chemischen Mechanismus gebunden. Die auffälligste Veränderung im entzündlichen Gebiet spielt sich am Gefäßapparat ab. Mit der Hyperämie und Kapillarisierung lockert sich das Gefäßendothel, es kommt zu einer gesteigerten Permeabilität oder letztlich sogar zu einer hämorrhagischen Entzündung. Die Wirkung der Salicylate äußert sich gerade an diesen Gefäßfunktionen. Die Gefäßkomponente des Entzündungsvorgangs wird beeinflußt: Der Wassergehalt des Granulationsgewebes wird deutlich vermindert. Dieser antiexsudative Effekt beruht wahrscheinlich auf einer Hemmung kallikreinähnlicher Enzymsysteme, die bei Entzündungen gefäßdurchlässige Faktoren freisetzen (94). Gleichzeitig ist der Stoffwechsel gesteigert;

weiterhin entkoppeln die Salicylate oxydative Phosphorylierungen (95) und auch die Hemmung der Fibrinolysinaktivität scheint mitbeteiligt zu sein (96).

5.3.4. Wirkung des ASS auf die Blutplättchenaggregation

WEISS et al. (174, 175) beschrieben eine Blutungsfolge aus der Magenmukosa nach intravenöser Injektion von ASS. Sie nehmen an, daß sich ASS in die Reaktion zwischen Thrombozyten und Bindegewebe im Verlaufe der Blutgerinnung einschaltet, indem es die Freisetzung von ADP verhindert; und somit für eine verlängerte Blutungszeit nach Aufnahme von ASS verantwortlich ist. Oben genannte Autoren widersprechen damit QUICK (176, 177, 178), der annahm, ASS rufe der "von Willebrand-Krankheit" vergleichbare Läsionen hervor; jene vertraten demgegenüber die Ansicht, daß ASS wie bei einer Thrombopathie eine Art Thrombozytendefekt bewirkt, wobei der Mechanismus, der nach ASS-Gabe die Freisetzung von Thrombozyten-ADP blockiert, noch spekulativ und unklar ist. Die Untersucher vermuten, daß ASS die Schleimhaut erst auf dem Umweg über das Blut schädigt. Sie haben dafür die Vorstellung entwickelt, daß ASS die Permeabilität der Schleimschicht für die Magensäure vermehrt, wodurch das darunterliegende Gewebe angedaut wird und zu Parenchymblutungen, Erosionen und sogar zu Ulzerationen führt.

Die Thrombozytenaggregation verläuft normalerweise unter Adrenalinwirkung in *v i t r o* in zwei Phasen, deren 2. durch die Freisetzung von ADP bedingt ist. ASS hebt in *v i t r o* in einer Konzentration von $0,5 \times 10^{-3}$ M diese 2. Phase auf (174). Diese Hemmung der ADP-Freisetzung aus den Thrombozyten hält 4 bis 7 Tage an.

SMITH (179) nimmt als auslösenden Mechanismus für akute gastro-intestinale Blutungen nach ASS-Einnahme den hemmenden Einfluß dieser Substanz auf die Trombozytenaggregation an.

BREDDIN, SCHARRER und SCHEPPING (180) haben 1969 Studien über den Einfluß der ASS auf die Thrombozytenaggregation in vivo und in vitro veröffentlicht.

Für einen verständlichen kausalen Zusammenhang ist zugrunde-zulegen, daß eine Thrombose mit der Haftung und Aggregation von Blutplättchen an der geschädigten Gefäßwand einsetzt. Aber erst die Entstehung des primären Plättchenthrombus setzt gerinnungsaktive Thrombozytensubstanz frei und führt damit zur Inaktivierung von Thrombin und zur Fibrinbildung. Auf der Basis dieser neuen Erkenntnisse über die Thrombosebildung begann BREDDIN 1967 eine antithrombotische Behandlung mit haft- und aggregationshemmenden Mitteln zu untersuchen; wobei er zu dem Ergebnis kam, daß ASS die wirksamste Substanz darstellte. Allerdings konnte noch nicht geklärt werden, ob ASS in vivo direkt an den Thrombozyten angreift oder ob sie als Aggregationshemmer auf die Plasmafaktoren einwirkt.

JÄGER (181) nahm auf dem 2. Kongreß der Internationalen Gesellschaft für Thrombose und Hämostase 1971 in Oslo einen 2. Wirkungsmechanismus an, der mit einem Hemmeffekt auf die Aggregationsproteine der Plättchen außer für ASS auch noch für Dipyridamol und Papaverin gilt. Bei möglicher Veränderung der Plättchenmembran wird über Aktivatoren das aktive Protein, das "Aggregin", ein Enzym gebildet, das dann Fibrinogen spaltet. Als Ergebnis seiner Untersuchungen berichtet der Autor, daß ASS den besten bisher bekannten Inhibitor der Thrombozytenaggregation darstellt.

BREDDIN (182) erörterte das Verhalten der Thrombozyten im Schock, an dessen Pathogenese sie, wie beschrieben, wesentlich beteiligt sind. Die Aggregate bilden Hindernisse in der Strombahn und sind Ursache für Mikrozirkulationsstörungen. Der Thrombozytenzerfall wirkt auslösend für die nachfolgende Verbrauchskoagulopathie (DIC, S.65ff) und für einen möglichen

Gefäßeffekt der aus den Thrombozyten freigesetzten Substanzen. Beim Menschen kann es z.B. nach einem septisch bedingten Schockzustand zu einem drastischen Thrombozytensturz mit deutlichem Funktionsdefekt der Plättchen als erstes Zeichen einer Verbrauchskoagulopathie (= DIC) kommen.

Aufgrund dieser Verhältnisse im Schockgeschehen und der erwiesenen Hemmwirkung der ASS auf die Thrombozytenaggregation sahen wir uns in einem weiteren Punkt bestätigt, die ASS in Verbindung mit dem Verbrühungsschock, wo es im traumatisierten Gewebe zu umfangreichen Thrombozytenreaktionen kommt (s.S. 65 ff), als Therapeutikum gegen die Verbrennungskrankheit im Tierexperiment zu erproben.

5.4. Wirkungsmechanismus der Acetylsalicylsäure

COLLIER (97) hat den Wirkungsmechanismus der ASS zusammenfassend als "antidefensiv" gekennzeichnet. Das Medikament hemmt überwiegend defensive Reaktionen des Körpers wie Fieber, Schmerzen und Entzündung.

Zu den antidefensiven Eigenschaften gehören solche, die selektiv gegen gewisse endogene Substanzen arbeiten, die Veränderungen wie Nozizeption, Erythem, Ödem, Bronchokonstriktion oder arteriellen Blutdruckabfall bewirken. Diese Substanzen enthalten

- Kinin
- eine langsam reagierende anaphylaktische Substanz (SRS-A)
- einen träger reagierenden Stoff C (SRS-C)
- Prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$)
- Arachidonsäure
- ATP
- Acetylcholin

Jedoch verhält sich die ASS-Blockade auf drei Arten "launenhaft":

1. Die verschiedenen Wirksamkeiten wechseln. So wirkt ASS beim Meerschweinchen gegen Bronchokonstriktion, die in vivo durch Bradykinin, SRS-A oder Arachidonsäure induziert werden. Dagegen bleiben Bronchokonstriktion durch Acetylcholin oder Histamin unbeeinflusst. Im Gegensatz dazu verhält sich ASS antagonistisch auf die Ileumkontraktion in vitro, die durch Arachidonsäure-Peroxyd, nicht aber durch Bradykinin oder Arachidonsäure induziert wird.
2. Die ASS-Blockade ist auf bestimmte Spezies und Organe begrenzt. Zum Beispiel wirkt ASS gegen die durch Bradykinin erzeugte Bronchokonstriktion beim Meerschweinchen, jedoch nicht bei Kaninchen oder Ratten.
3. ASS unterbricht nur unter einigen Umständen eine besondere Einwirkung, z.B. blockiert sie beim Meerschweinchen die Bronchokonstriktion nach intravenöser Injektion von Bradykinin, nicht aber nach Betropfung der Pleuraoberfläche mit diesem Präparat.

COLLIER (97) folgerte aus der ASS-Blockade der Bronchokonstriktion und da die Blockade auch unter Ausschluß des ZNS und der NN auftritt, daß es sich um einen lokalen Effekt handelt.

PIPER und VANE (62) führten weitere Analysen durch; sie fanden, daß Bradykinin und SRS-A aus isolierten Meerschweinchenlungen eine unbekannte muskelkontrahierende Substanz (Kaninchenaorta kontrahierende Substanz: RCS) abgeben. Die Freigabe von RCS durch SRS-A wird von ASS blockiert. D.h. also, daß Bradykinin und SRS-A bei Dosierungen, die geringer sind als die zu einer direkten Bronchokonstriktion führenden, indirekt eine Bronchokonstriktion hervorrufen, wenn RCS freigesetzt wird. ASS ist ein Antagonist beider Substanzen, weil sie die Freigabe von RCS blockiert.

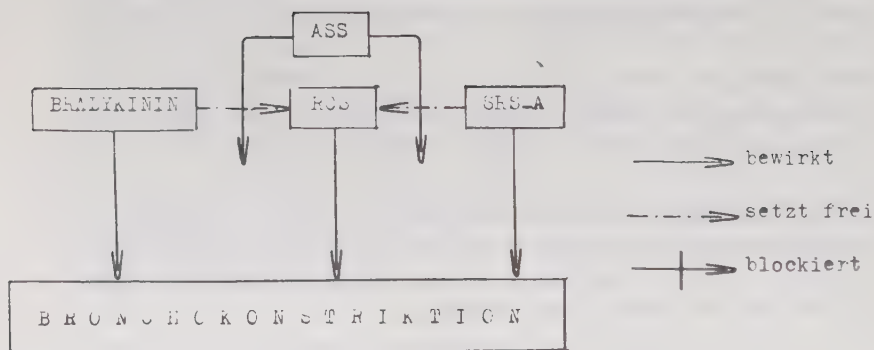


Abb. 14: Wirkung der ASS in isolierter Meerschweinchenlunge

Die beiden Autoren folgerten, daß der RCS-Mechanismus auch bei Fieber, Entzündung, Schmerzen und Blutplättchenvermehrung eintritt. Die Fähigkeit der entzündungshemmenden ASS, diesen Mechanismus zu blockieren, ist der Grund für den Antagonismus dieser Reaktionen.

Zusammenfassend läßt sich nach COLLIER (97) folgendes festhalten:

1. ASS ist ein antidefensives Medikament, das viele Reaktionen des Körpers auf schädigende Agenzien verhindert.
2. ASS demonstriert ihre antidefensiven Einflüsse mehr lokal als über einen zentralen Mechanismus wie etwa Nervensystem, Blut oder Drüsen.

3. Ihre lokale Wirkung scheint auf einer Blockade der humoralen Vermittler der defensiven Reaktionen zu beruhen.
4. Bei dieser Blockade scheint es sich um eine Interferenz in kleinen aufeinanderfolgenden Stufen zu handeln, bei der die Vermittler, ob Kinin oder eine andere lang-samer reagierende Substanz, einbezogen werden.
5. PIPER und VANE (62) haben nachgewiesen, daß diese Interferenz eine bis jetzt noch nicht identifizierte muskel-kontrahierende Substanz freigibt, die durch ASS blockiert wird. Allerdings müssen die genaue Stufenfolge, die exakte Stufenhöhe, wann ASS blockiert und die Durchschnittswerte, mit der Blockaden erreicht werden, noch ermittelt werden.

Die neueste Deutung der Eigenschaften der Salicylate basiert auf einer vermuteten Wechselbeziehung zwischen Salicylaten und den Prostaglandinen, wobei deren biologische Auswirkung von ihrer chemischen Konstitution abhängt. Dabei kann das gesamte Aktivitätsspektrum durchaus als verwirrend bezeichnet werden. Die Prostaglandine (siehe dort) können als endogene Wirkstoffe angesehen werden, die außer verschiedene Stoffwechselprozesse auch die Kontraktilität glatter Muskeln beeinträchtigen. VANE (47) konnte durch Untersuchungen an der Lunge von Meer-schweinchen darauf hinweisen, daß manche therapeutischen Effekte der ASS auf einer Hemmung der Prostaglandin-Synthese beruhen. FERREIRA et al. (49) wies an Hundemilzen nach, daß ASS und Indometacin die PG-Synthese deutlich reduzieren. Am Menschen durchgeführte Prostaglandininfusionen mit $\text{PGF}_{2\alpha}$ und PGF_{12} äußerten sich mit ausgeprägten Kopfschmerzen, die durch ASS deutlich gelindert werden konnten, was nur durch die Hem-mung der PG-Synthese erklärt werden kann. Es scheint also eine Beziehung zwischen Prostaglandinen und Schmerzen vorzuliegen (siehe Kap. Prostaglandine S. 31ff). Die Schmerz-sensation er-klärt man sich dadurch, daß die Prostaglandine die schmerz-rezeptiven Nerven sensibilisieren. Die schmerzhemmende Wir-

kung der ASS beruht nun wahrscheinlich auf der Inhibition der sensibilisierenden Einflüsse der Prostaglandine, indem der Aufbau der PG blockiert wird.

Auch in Bezug auf den antipyretischen Effekt zeigt sich eine deutliche Wechselbeziehung zwischen ASS und den PG. So konnte gezeigt werden (47, 69), daß der PG-Anstieg in Hirn- und Rückenmarkflüssigkeit nach i.v. Injektion eines fiebelerzeugenden Mittels mit ASS auf Normalwerte gebracht werden konnte, wobei gleichzeitig das Fieber sank.

Auch die Wirkung entzündungswidriger Mittel gegen Bronchokonstriktionen ist von der Hemmung der PG-Synthese abhängig. Versuche an freiwilligen Probanden erwiesen, daß ASS als entzündungshemmendes Mittel exklusiv die PG-Produktion in den Blutplättchen hemmt. Probanden, die ASS einnahmen, konnten in ihren Blutplättchen keine Prostaglandine mehr bilden (48).

5.5. Acetylsalicylsäure und die Verbrennungskrankheit

Wie wir in den Ausführungen über die Verbrennungskrankheit (s.S.55 ff) erwähnen, reagieren die Gefäße auf ein Hitzetraum mit einer erhöhten Permeabilität der Kapillarmembranen und Venolen, sowie einer Konstriktion der Arteriolen. Durch die Permeabilitätserhöhung kommt es, wie bereits erwähnt (S. 1), zu einer starken Flüssigkeitsverschiebung, mit daraus resultierender zirkulatorischen Insuffizienz, was das Hauptgeschehen der pathophysiologischen Vorgänge während der 1. Phase des "burn syndrom" darstellt. Dabei sollen Prostaglandine vom Typ E_1 und E_2 einen lokalen Permeabilitätseffekt für Histamin, Bradykinin und Serotonin aufweisen (98).

Legt man nun die Überlegung zugrunde, daß die ASS die PG-Synthese zu blockieren vermag, und demzufolge keine, bzw. nur eine verminderte Permeabilitätserhöhung in der 1. Phase stattfinden kann und aufgrund der blockierten PG-Synthese die Ent-

zündungsreaktionen der 2. Phase gedrosselt werden, liegt der Schritt nahe, die ASS als Therapeutikum gegen die Verbrennungskrankheit im Tierexperiment zu erproben.

C

DIE VERBRENNUNGSKRANKHEIT

6. Pathophysiologie des Verbrühungsschocks

Infolge größerer Hautläsionen durch Verbrennung bzw. Verbrühung kommt es in der Klinik noch immer zu Todesfällen.

LEVENSON und LUND (99) errechneten für Nordamerika, daß ca. 10 000 Krankenbetten täglich von Verbrennungskranken belegt sind. MOYER (100) schätzt die jährlich in Amerika zur Behandlung von Verbrannten bereitgestellten Betten auf 4 bis 6 Millionen.

Trotz dieser großen Patientenzahl und der sich damit aufzeigenden Gesetzmäßigkeiten im Krankheitsablauf kommt die Therapie der Verbrennungskrankheit nur mühsam voran.

Während des ersten Weltkrieges waren die Überlebenschancen für Patienten mit 50 %iger Verbrennung der Körperoberfläche sehr gering. Heutzutage beträgt die Überlebensrate 50 % bei Patienten im Alter von 16 bis 32 Jahren; zweifellos ein Erfolg der Plasma- und Elektrolytsubstitutionstherapie sowie der Anwendung von Antibiotika.

Wie man den Mortalitätsstatistiken jedoch entnehmen kann, fiel die Todesrate in den letzten 25 Jahren nur um 5 % ab. Viele Forscher glauben deshalb, daß man bei Verbrennungen an einem Endpunkt der Therapiemöglichkeiten angelangt ist (BACK, WILKENS) (101).

Wesentliche Fortschritte in der Therapie von Verbrennungsverletzungen wurden erst erzielt, als man erkannte, daß die Hauptverbrennung nicht nur einen lokalen Schaden darstellt,

sondern eine Wirkung auf den Gesamtorganismus auslöst, den man mit dem Begriff **V e r b r e n n u n g s k r a n k - h e i t** beschrieb (102, 103).

6.1. Burn Syndrom

Eine durch thermische Überhitzung ausgelöste Gewebsschädigung setzt eine Kettenreaktion krankhafter Vorgänge in Gang, von ARTURSON (104) auch als "Burn Syndrom" bezeichnet. Dieses Syndrom wird vor allem verursacht durch starke Flüssigkeitsverschiebungen qualitativer und quantitativer Art. Die dabei auftretenden Symptome lassen sich in drei zeitliche Phasen unterteilen:

1. Phase:

In der ersten Phase, d.h. in den ersten 48 Stunden, kommt es durch verletzte Gefäße und Ansteigen der Kapillarpermeabilität zu einer starken Flüssigkeitsverschiebung und somit zu einer akuten zirkulatorischen Insuffizienz, wovon der ganze Organismus betroffen ist. Zahlreiche Organe scheinen gebläht, ödematös und mit unzähligen Hämorrhagien durchsetzt zu sein. Es kommt zu Lungenödemem (105), Nierenrindennekrosen mit Olig- oder Anurie (104, 106), Leberschädigungen (107, 108), Gastrointestinalulzerationen (109, 110) und Gehirnödemem (110, 111).

2. Phase:

Am 3. bis 8. Tag, also in der 2. Phase des Burn Syndrom, stellen sich durch die bereits bestehende veränderte Körperflüssigkeitsverteilung und -zusammensetzung Eiweiß- und Elektrolytverluste ein. Begleitet durch Infekte entstehen in dieser Phase degenerative Veränderungen an den Organen.

3. Phase:

In der 3. Phase, während der 2. Woche nach der Verbrennung, kommt es zu größeren Organatrophien mit beginnender fibrinolytischer Reparation vor dem Hintergrund einer Stoffwechselentgleisung, Infektionen und allgemeiner Erschöpfung.

Im Rahmen dieser Arbeit beschränken wir uns in der Beschreibung der Pathophysiologie des Verbrühungsschocks auf die erste Phase des Burn Syndrom. Dann nämlich laufen im Organismus die Reaktionen ab, die durch den Proteinaseinaktivator Trasylol und die anderen untersuchten Substanzen beeinflusst werden können.

6.2. Lokales Geschehen

Die lokalen Folgen der Hitzeeinwirkung manifestieren sich in der Verbrennungswunde. Die Reaktionen der Haut auf das thermische Trauma sind

1. die direkte Gewebsschädigung,
2. die Entzündungsreaktion.

Wichtig ist die Feststellung, daß die morphologischen und biochemischen Veränderungen, die bei der direkten Gewebsschädigung auftreten, von der Zeitdauer und der Temperatur der Hitzeeinwirkung abhängig sind. An der Hautoberfläche führen bereits Temperaturen von 70° C bei einer Einwirkungszeit von weniger als 1 Sekunde zu epidermalen Nekrosen. Je nach Dauer und Art der Temperatureinwirkung reicht sie unterschiedlich tief. Die Haut und ihre Anhangsgebilde können ihre Funktion nicht mehr wahrnehmen. Es werden Strukturproteine koaguliert und ganze Zellschichten zerstört; in ausgedehnterem Bereich gehen wichtige Zellstrukturelemente zugrunde.

Es kommt zur Freisetzung von intrazellulären Bestandteilen, die nun den extrazellulären Raum überschwemmen und das homöostatische Gleichgewicht stören:

- Elektrolyte, vor allem das intrazelluläre Kalium, die das Gleichgewicht des Salzhaushaltes verschieben,
- Eiweißbruchstücke, die den osmotischen Druck erhöhen
- und saure Stoffwechselprodukte, die den pH-Wert verschieben.

6.2.1. Permeabilitätsschädigung der Kapillaren

Auf das Hitzetrauma reagieren die Gefäße mit einer erhöhten Permeabilität der Kapillarmembranen und Venolen und einer Konstriktion der Arteriolen, was den wichtigsten Aspekt der Entzündungsreaktion nach einer Verbrennung darstellt: aus dem intravasalen Raum tritt Plasma in den Extrazellulärraum. Die kolloidosmotische Druckdifferenz zwischen dem Plasma der Kapillaren und dem Extrazellulärraum ist durch diese beiden Pathomechanismen praktisch aufgehoben.

Die Erhöhung der Kapillarpermeabilität im verbrannten Gewebe zeigte KING, REYNOLDS und PRICE (112) anhand der Verteilung von Evans-blue (T-1824) in diesem Gebiet. Dabei stellt das an der Körperoberfläche erscheinende Exsudat und Ödem nur ein Bruchteil des Gesamtverlustes an Körperflüssigkeit dar, während gleichzeitig an den Geweben ein wichtigerer und größerer Verlust stattfindet, der zunächst unsichtbar bleibt und erst später als typisches Verbrennungsödem sichtbar wird. Im Gegensatz zu früheren Auffassungen neigt man heute zu der Annahme, daß die veränderte Kapillarpermeabilität nicht nur auf das verbrannte Gebiet beschränkt bleibt, sondern auch fernab von der Verbrennung auftritt und dort ebenso zu Ödemen führt.

Der oft beträchtliche Flüssigkeitsverlust von mehreren Litern

hält im allgemeinen für 48 Stunden an, wobei die Hälfte davon bereits in den ersten 6 bis 8 Stunden für den Kreislauf verloren geht.

Die Flüssigkeit kann sich an der verbrannten Oberfläche oder aber auch subkutan ansammeln. An der Oberfläche kommt es zur Ausbildung von Blasen, die man anhand der Trennung von Dermis und Epidermis beobachten kann. Die subkutane Ödembildung findet sich besonders dann, wenn die Hautoberfläche koaguliert ist. Bei schweren Verbrennungen entwickelt sich das subkutane Ödem sehr schnell und es kommt zu einer Stase in den Kapillaren.

Durch Blutvolumenbestimmungen konnte festgestellt werden, daß Volumenverluste bereits unmittelbar nach dem Verbrennungstrauma einsetzen. Schon 1 bis 2 Stunden nach dem Trauma kommt es in Abhängigkeit des Ausmaßes der Verbrennung zu einer 15 bis 30 %igen Abnahme des zirkulierenden Blutvolumens. Daraus zeigt sich, daß die ersten 4 bis 5 Stunden von entscheidender Bedeutung für die Therapie sind: Ödembekämpfung und Verhinderung eines intravasalen Volumendefizits sind ausschlaggebend für Ausmaß und Schwere der Verbrennungskrankheit und für ein Überleben des Patienten.

Das sehr schnell entstehende initiale Ödem beruht auf einem Verlust von intravasaler Flüssigkeit in das extravasale Gewebe. Verantwortlich dafür sind:

1. erhöhter Filtrationsdruck,
2. erhöhte osmotische Kräfte im Gewebe (Zellzerfall),
3. starke Permeabilitätserhöhung der Gefäße.

Dabei ist der erhebliche Verlust von osmotisch wirksamen Albumin wesentlich entscheidender als der des höhermolekularen Globulins: die kolloidosmotische Druckdifferenz wird aufgehoben. Zusätzlich treten korpuskuläre Elemente aus: Granulo-

zyten, Lymphozyten, Monozyten und Erythrozyten. Der physiologische Sinn dieser Prozesse liegt in der Einleitung reparativer Vorgänge: dem Abtransport und der Hemmung toxischer Stoffwechselprodukte, der frei werdenden Enzyme und der Mobilisierung der zur Phagozytose befähigten Zellen und solcher, die zur Neubildung von Gewebe fähig sind.

Die Ursache und die genaue Lokalisation der Permeabilitätserhöhung für höhermolekulare Stoffe und korpuskuläre Elemente stehen im Mittelpunkt vieler sich widersprechender Untersuchungen. Einerseits wird der Nachweis geführt, daß nur die direkte Schädigung des Gefäßendothels für die Permeabilitäts-erhöhung verantwortlich ist; andererseits werden verschiedene gefäßaktive Stoffe diskutiert, die auf Arteriolen, Kapillaren und Venolen wirken (14, 16).

Die zahlreichen sich widersprechenden Thesen spiegeln die Komplexität der sich abspielenden Vorgänge wieder. Darüber hinaus sind weder die strukturellen noch die biochemischen Grundlagen zur Lösung dieser Frage ausreichend geklärt.

Die Tatsache, daß es bei der Verbrühung zu einem ubiquitären Ödem kommt, beweist indirekt, daß den vasoaktiven Pharmaka bei der Permeabilitätserhöhung eine zentrale Stelle im pathophysiologischen Geschehen zukommt. Eine kausale Therapie müßte die Wirkung dieser Substanzen aufheben oder ihre Freisetzung verhindern.

5.2.2. Angriffspunkte der vasoaktiven Stoffe

Für den Organismus stellt die Gefäßwand im weitesten Sinne die Austauschfläche zwischen dem Intravasalraum und dem Extrazellulärraum dar. Die Funktion dieser Austauschfläche ist abhängig von der Gefäßwandstruktur, dem Gefäßinhalt und dem Extrazellulärraum. Regulierend auf die Austauschfläche wirken viele gefäßaktive Stoffe, teilweise indirekt durch Freisetzung

über das Nervensystem, teilweise direkt im Sinne einer Autoregulation (Abb. 15). Sie beeinflussen in der Regel die Weite und Durchlässigkeit der Endstrombahn. In extrem hoher Dosierung erhöhen sie sogar die Permeabilität für makromolekulare Substanzen.

1. *Einfluß auf das vegetative Nervensystem*

Übertragersubstanzen und rezeptorenwirksame Substanzen

Parasympathikomimetika	Azetylcholin
Sympathikomimetika	Adrenalin
	Noradrenalin
Parasympathikolytika	Atropin
Sympathikolytika	α -Rezeptorenblocker: Dibenzamin, Phenoxybenzamin, Sekale-Alkaloide, Tolazolin, Phentolamin, Azapetine
	β -Rezeptorenblocker: Proteranol, Promethalin, Propranolol
β -Rezeptorenstimulatoren	Isopropylnoradrenalin, Nylidrine, Isoxsuprin
Antidrenerge Substanzen	Guanethidine, Rauwolfia-Alkaloide, Methyldopa
Zentral wirksame Substanzen	Imidazolin, Rauwolfia-Alkaloide

2. *Direkten Einfluß auf das Erfolgsorgan*

Biogene Amine	Histamin
	Nukleotide
Polypeptide	Vasopressin
	Angiotensine
	Kinin
Prostaglandine	Prostaglandin E_1 - E_2 - E_{22}

3. *Substanzen mit ungeklärtem Wirkungsmechanismus*

Isocholininderivate
Nikotinsäurederivate
Dipyridamole
Hydralazine

Abb. 15: Steuerung der Austauschfläche (aus: Generalisierte intravasale Gerinnung, Schattauer-Verl. Stuttgart., 1971)

Korpuskuläre Elemente treten erst nach einer Schädigung der Basalmembran durch die Gefäßwand in das Interstitium. Nur bei pathologischen Prozessen, wie z.B. bei der Verbrühung oder der Pankreatitis, werden Stoffe freigesetzt, die dazu fähig sind, die Basalmembran zu verändern. Dazu gehören:

1. die Amine, Histamine und Serotonin,
2. die Polypeptide Badykinin und Kallidin,
3. die Proteasen Kallikrein, Plasmin, Globulinpermeabili-

tätsfaktor, Trypsin, Phospholipase, Kollagenasen und Hydrolasen,

4. verschiedene Mediatoren wie Lysolecithine und Pyrogene.

Einen erheblichen Teil der heutigen Kenntnisse über die Angriffspunkte dieser Stoffe verdankt man der Elektronenmikroskopie. Bei vereinfachter Betrachtung besteht die Wandung der Kapillaren und Venolen aus zwei Bauelementen:

einer meist kontinuierlichen Schicht von mechanisch labilen Endothelzellen, die dem stabilisierenden Halteapparat, bestehend aus Basalmembran und umgebenden Fibrillen, aufgelagert sind. Hauptsächlich studierte man die Ablagerung von Partikeln in verschiedenen Gefäßarealen. Sie treten meist aus dem Endothelrohr aus, wahrscheinlich durch interzellulär gelegene Spalten und Poren. Die darunter liegende Basalmembran fängt die Partikel ab und wird so markiert. Gegenüber Plasmaproteinen kommt der vaskulären Basalmembran keine Schrankenfunktion zu; Tusche wird jedoch zurückgehalten, so daß man die Basalmembran als Grobfilter bezeichnen kann (siehe S. 15ff).

Das Feinfilter dürfte für Plasmaproteine durch die Endothellage repräsentiert sein. Der Ort des Durchtritts von Flüssigkeit und kleinmolekularen Substanzen durch die Zellschicht liegt noch nicht mit wünschenswerter Sicherheit fest. Der Durchtritt kann durch die Wirkung von Mediatoren unter Öffnung von interzellulären Spalten oder durch die direkte Schädigung der Endothelzellen erfolgen, was einen Verlust von Plasma zur Folge hat.

Es sind auch Wege durch das Zytoplasma, z.B. an besonders dünnen Stellen, durch Fensterung oder durch Pinozytose zu diskutieren.

6.3. Mediatoren

HABERMANN stellte daher zwei Typen von gefäßaktiven Pharmaka gegenüber:

Typ I - Mediatorotyp - greift am labilen und dünnen Endothelschlauch (Tunica interna) an und reguliert die Feinfilterfunktion für Plasmaproteine.

Typ II wirkt durch eine Schädigung der Basalmembran (Tunica media) und des fibrillären Halteapparates (Tunica externa).

6.3.1. Typ I: Kinine und Prostaglandine

Die Erhöhung der Durchlässigkeit durch Substanzen vom Mediatorotyp beschränkt sich auf den Austritt löslicher Stoffe sowie von Kolloiden (z.B. Tusche) und ist - soweit untersucht - mit Änderung der Gefäßweite verbunden. Solche Änderungen sind an der Blutdrucksenkung bei systemischer Applikation erkennbar. Entsprechende Faktoren sind Kallidin und Bradykinin (113), Permeabilitätsglobuline sowie Histamin und Serotonin.

Ferner wird die zunehmende Permeabilität auf eine Beteiligung verschiedener Prostaglandintypen zurückgeführt, die in der menschlichen Haut gefunden wurden. Dabei sollen Prostaglandine vom Typ E₁ und E₂ einen lokalen Permeabilitätseffekt für Histamin, Bradykinin und Serotonin aufweisen (98). Der vasculäre Permeabilitätseffekt des Prostaglandin E wird durch die Degranulation von Mastzellen vermittelt (114). Die Mediatoren steigern experimentell mehr die Permeabilität der Venolen als die der Kapillaren. Nach einer hämodynamischen Theorie kontrahieren sich die kleinsten Venolen, zusätzlich dilatieren Arteriolen unter dem Einfluß der Mediatoren, wodurch der venoläre und kapilläre Druck steigen. Es kommt damit zur Permeabilitätssteigerung, Stase und Hämokonzentration.

Die Permeabilitätserhöhung mit dem Auseinanderrücken der Endothelzellen ist nach dieser Theorie ein Überdehnungsschaden, der die Venolen besonders stark betrifft, da sie muskelarm sind und im lockeren Bindegewebe liegen.

6.3.2. Typ II: Proteasen und spezifische Faktoren

Die Permeabilitätserhöhung vom Typ II beruht auf der Struktur- giftigkeit z.B. von Tensiden, Hydrolasen und anderen spezifischen Faktoren. Eine Schädigung von Typ II führt daher zum Zusammenbruch der Schranke überhaupt und im extremen Fall zur Hämorrhagie.

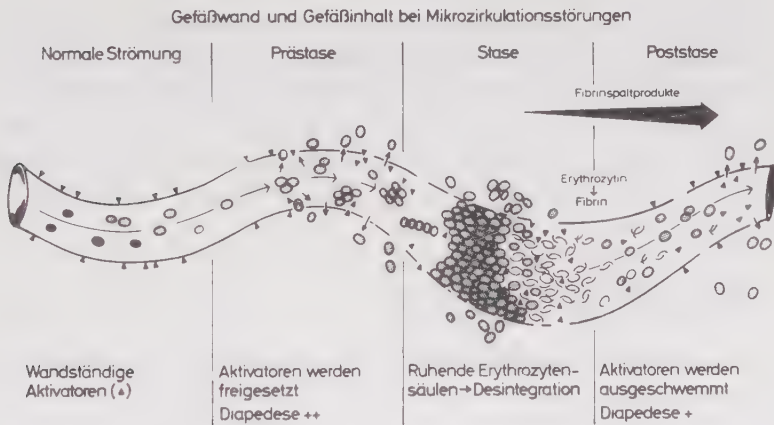


Abb.16: Einfluß der Kinine und anderer spezifischer Faktoren auf die Gefäßpermeabilität (aus: Neue Aspekte der Trasylotherapie, Band 4, Schattenhauerverlag, Stuttgart, 1969)

6.4. Flüssigkeitsverlust und Hämokonzentration

Die Folge des thermischen Traumas ist ein enormer Verlust von proteinreicher Flüssigkeit, da nach COPE und MOORE (115)

die Kapillaren in der verbrannten Haut fast so durchlässig für Kolloide werden wie intakte Kapillaren für Ionen. Das Ödem nach Verbrennungen oder Verbrühungen ist also obligat und nicht zu verhindern. Quantitativ entspricht dieses Ödem bei Verbrennungen von 30 % oder mehr der Körperoberfläche rund 10 % des Körpergewichtes.

Der Flüssigkeitsverlust bei ausgedehnter Verbrennung setzt sich also zusammen aus

- dem Wundexsudat, das 3 bis 4 % Protein enthält,
- dem ebenfalls eiweißhaltigen Ödem
- und dem Verlust an destilliertem Wasser durch Verdampfung auf der verbrannten Haut.

Dieser Flüssigkeitsverlust führt zu einer Hämokonzentration - der Hämokritwert nimmt nach UNDERHILL (116) zu - und damit zur Stase, die noch unterstützt wird durch reaktive Vaskonstriktion. Es kommt zu einer verminderten Organdurchblutung vor allem von Niere und Darmtrakt; aber auch die Leberschädigung ist ein integrierter Teil des Burn Syndrom (STENBERG und HOGEMANN, (117)).

6.5. Störung der Mikrozirkulation

Da es durch Verbrennung noch zusätzlich zu schwerer Erythrozyten-deformierung kommt (118), wobei die Zellflexibilität verloren geht und die Passage durch engste Gefäße blockiert wird, ist die Störung der Mikrozirkulation das entscheidende Symptom bei schweren thermischen Läsionen.

6.6. Circulus vitiosus des Schocks

Es beginnt hier ein Circulus vitiosus, der nicht nur für den massiven Überhitzungsschock charakteristisch ist, sondern

auch das Kardinalsymptom aller übrigen bekannten Schockformen darstellt; wobei Schock definiert ist, als ein Zustand beeinträchtigter Kreislaufverhältnisse mit ungenügender Gewebsperfusion und einem Mißverhältnis zwischen dem Sauerstoffbedarf der Gewebe und der am Ort vorhandenen Sauerstoffmenge.

Innerhalb der verschiedenen Schockformen nehmen der Verbrü-
hungs- und Verbrennungsschock eine Sonderstellung insofern
ein, als bei diesen bereits in der Frühphase eine Übergerinn-
barkeit im Vordergrund steht (119).

6.6.1. Hyperkoagulabilität

In Abb. 17 (120) wird mit der frühzeitigen Hyperkoagulabili-
tät und der verminderten Kapillardurchblutung der Eintritt in
den oben erwähnten Circulus vitiosus deutlich: verminderte
Kapillardurchblutung bewirkt Hypoxydose der zu versorgenden
Gewebe.

6.6.2. Azidose

Als metabolische Folge einer unzureichenden Sauerstoffver-
sorgung der Gewebe - die Zellen wechseln vom aeroben zum
anaeroben Stoffwechsel (121) - entwickelt sich eine Azidose,
die in erster Linie durch den vermehrten Anfall von Milch-
säure bedingt ist (122 - 124).

Die Laktatazidose stimuliert das Nebennierenrindenmark (125),
wodurch Noradrenalin und Adrenalin vermehrt ausgeschüttet
werden und Erhöhungen des Adrenalingehaltes im Blut um das
50-fache und des Noradrenalingehaltes um das 8-fache erreicht
werden (110, 126).

6.6.3. Strömungsverlangsamung

Diese und andere sich in Gewebe und Gefäßen stark anhäufenden, vasodilatatorisch wirkenden Metabolite führen zur Hyperosmose im Gewebe und zur maximalen Eröffnung des Kapillarkreislaufes und somit zur Strömungsverlangsamung (127).

Verstärkt wird dieser Prozeß dadurch, daß es zu einer Leukodiapedese kommt. Aus den Leukozyten werden Proteasen in Freiheit gesetzt; der dabei bestehende niedrige pH verstärkt die Proteasenfreesetzung, die den Abbau von größeren Eiweißmolekülen begünstigt und damit wieder zu einer Erhöhung der Hyperosmose beiträgt.

Die Strömungsverlangsamung bewirkt eine Separation (Skimming) von Plasma und korpuskulären Blutbestandteilen (128 - 131) und, durch die längere Verweildauer gerinnungsaktiver Substanzen in der Endstrombahn, weil diese nur unzureichend zu den Clearanceorganen abtransportiert werden, indirekt eine Hyperkoagulabilität, charakterisiert durch den Abfall der Thrombozyten und durch eine Aktivierung der Blutgerinnungsfaktoren V und VIII.

6.6.4. Verbrauchskoagulopathie

Da die Hyperkoagulabilität auch, wie schon vorher beschrieben, direkt durch die Überhitzung des Gewebes induziert wird, kann sie leicht überkritisch werden. Das hat zur Folge, daß eine ursprünglich funktionelle reversible Störung der Mikrozirkulation jetzt in ein unkontrolliertes und unmäßiges Gerinnen des zirkulierenden Fibrinogens übergehen kann. Diese Mikrothrombosierung beginnt mit der Freisetzung einer gerinnungsaktiven Substanz wie Gewebsthromboplastin in die Zirkulation, was zur Bildung von Thrombin führt, welches wiederum das zirkulierende Fibrinogen in Fibringerinsel überführt, abgekürzt DIC (= disseminated intravasal coagulation) genannt.

Im deutschsprachigen Schrifttum wird sie auch als Verbrauchs-koagulopathie bezeichnet.

Ausgehend von der Aktivierung des HAGEMANN-Faktors läuft die Mikrothrombosierung mit dem Verbrauch folgender Faktoren ab: I (Fibrinogen), II (Prothrombin), V (Proaccelerin), VIII (Antihämophiles Globulin), XIII (fibrinstabilisierender Faktor).

Charakteristisch bei der DIC und in vielen Arbeiten (132 - 139) beschrieben ist die Aufeinanderfolge von Hyper- und Hypokoagulabilität mit ausgedehnten intravasalen Gerinnungsvorgängen.

Tritt dabei eine kritische Verminderung des Hämostasepotentials auf, hat dies eine hämorrhagische Diathese zur Folge (140, 135, 141), charakterisiert durch die Thrombozytopenie mit Zahlen von oft weniger als 50.000 pro mm³.

Gleichzeitig treten neben dem quantitativen Plättchenverlust auch große qualitative Störungen der noch in der Zirkulation verbleibenden Thrombozyten auf. Sie gleichen den sogenannten Serumthrombozyten.

6.6.5. Hyperfibrinolyse

Pathologisch anatomisches Substrat der intravaskulären Gerinnung sind Fibrindepositionen in der Gefäßperipherie, seit 1900 Shock-bodies genannt und letztlich von SANDRITTER (142) nachgewiesen. Bei dieser intravasalen Gerinnung entwickelt sich nicht nur ein gesteigerter Umsatz an Gerinnungsfaktoren, sondern die hämorrhagische Diathese wird häufig noch durch eine reaktive Hyperfibrinolyse bzw. allgemeine Proteolyse verstärkt.

Das klinische Bild der Blutgerinnungsbereitschaft - thrombohaemorrhagisches Syndrom genannt - entsteht auf zwei Wegen:

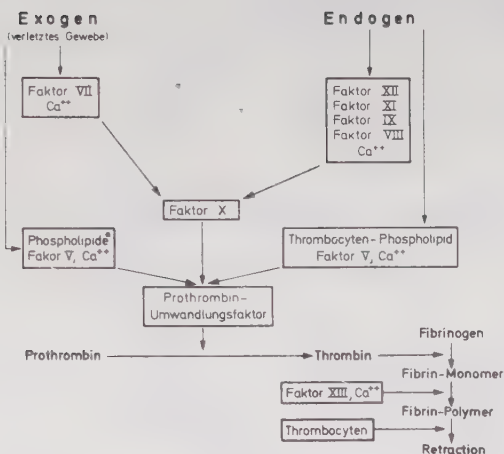


Abb. 18: Schematische Darstellung der Blutgerinnung
(aus: Medizinische Physiologie, Springer-Verlag,
Verlin, 1971)

1. durch einen gesteigerten Faktorenumsatz und
2. durch eine verstärkte Proteolyse.

Diese Thromben werden in der Mikrozirkulation aller Organe abgefangen, so daß im Extremfall das zirkulierende Plasma dem Serum gleicht, wie wenn eine Blutgerinnung in vitro stattgefunden hätte.

Durch die Gegenwart von Thrombin in der Mikrozirkulation werden aus dem Gefäßendothel, dem die Gerinsel anhaften, Plasmin-Aktivatoren freigesetzt.

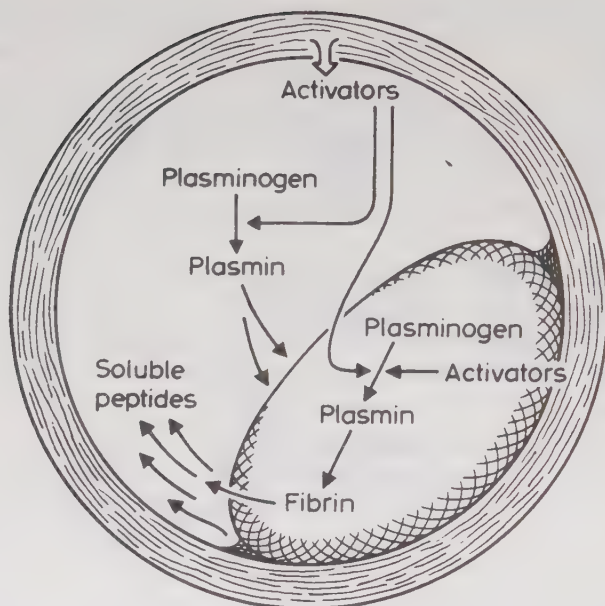


Abb. 19: Aktivierung des fibrinolytischen Systems (aus:
Neue Aspekte der Trasylo- Therapie, Band 3,
Schattauer-Verlag, Stuttgart, 1969)

Das Plasminogen, welches in dem Gerinnsel enthalten ist oder im Serum dem Gerinnsel anliegt, wird in das proteolytische Enzym Plasmin übergeführt, das die Thromben enzymatisch zu löslichen Fibrin-Spaltprodukten abbaut. Eine Anzahl von Abbauprodukten wurde identifiziert und charakterisiert; einige haben stark gerinnungshemmende Wirkung. Wenn das Verhältnis Abbauprodukte zu Fibrin hoch ist, wird das letztere hierdurch gehindert, sich zu Gerinnseln zu polymerisieren, statt dessen zirkuliert es in Form von löslichen Komplexen mit Fibrinogen oder den Abbauprodukten (143). Der Dualismus zwischen patholo-

gischer Gerinnung des zirkulierenden Blutes und reaktiver lokaler Hyperfibrinolyse bildet die biochemische Grundlage der Mikrothrombosierung. Die Ursachen der Umsatzsteigerung sind meist vielschichtig; als wesentlich gelten jedoch:

1. Schockzustände, verbunden mit Störung der Mikrozirkulation sowie lokaler Hypoxie und Azidose (141, 144 - 146);
2. Freisetzung von gerinnungsaktiven Substanzen aus Organen (z.B. Lunge oder Prostata) und Einschwemmung in die Blutbahn (133, 141);
3. Blockierung oder unzureichende Durchströmung des retikulo-endothelialen Systems (RES) und damit ungenügende Abräumung von gerinnungsaktiven Substanzen aus der Blutbahn (140, 141).

6.6.6. Proteolyse

Nicht nur Blutgerinnungs- und Fibrinolyse-Systeme sind durch Mediatoren in ihrer Reaktion koordiniert, sondern beide stehen auch in einem Wechselverhältnis zum bekannten Kininsystem, wie Abb. 20 veranschaulicht.

Der bei der Blutgerinnung durch den Kontakt mit benetzbaren Oberflächen und dem Plasmaverdünnungseffekt aktivierte HAGEMANN-Faktor führt u.a. zur Freisetzung dreier Proteasen:

- Thrombin,
- Plasmin und
- Kallikrein.

Diese Vorgänge werden u.a. durch die in der Triade aufgezeigten Traumen in Gang gesetzt. Von allen drei Proteasen weiß man, daß sie direkt oder indirekt Kinin bilden (147, 148, und siehe Abb. 2, S. 8).

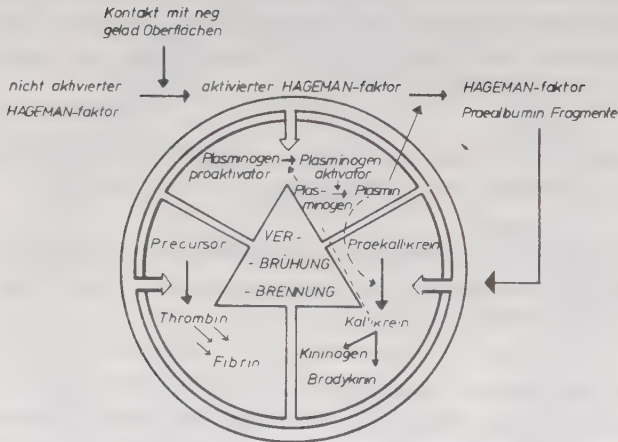


Abb. 20: Zusammenhang zwischen dem Fibrinolyse-, Blutgerinnungs- und Kininsystem (aus: Neue Aspekte der Thrombolyse-Therapie, Band 3, Schattauer-Verlag, Stuttgart, 1969)

Ferner werden sowohl aus den durch die massive Verbrennung lokal zerstörten Zellen sowie aus den durch die vorher erwähnte Azidose zerstörten Zellen und Lysosomen (149, 150) leukozytäre Proteinasen, Plasmin und Kininogenasen freigesetzt (151). Diese Proteinasen haben wiederum eine schädigende Einwirkung auf die Mikrozirkulation (152), entweder durch direkte Einwirkung oder durch die Freisetzung von vasoaktiven Kininen aus Kininogen (153). Ferner setzen sie die Gerinnungszeit des Blutes herab. Im Pankreas kommt es zur Freisetzung eines Humorfaktors, der die Myocardfunktion schädigt (MDF = myocardial-depressant-faktor) (126), ferner zur Ausschüttung eines lungenschädigenden Faktors (154), dessen Ursprung unbekannt ist.

Aktivierte proteolytische Enzyme geraten auch in den Kreislauf und können dort Plasmaeweißkolloide und Proteohormone

abbauen. Das im Kreislauf vorhandene fibrinolytische Potential kann aktiviert werden, und es kommt zu einem Abbau von Fibrinogen, Albumin und einigen Gerinnungssubstanzen und -enzymen (Faktor 5 und 7). Ein Einsetzen der Proteolyse konnte bereits in den ersten Minuten nach einer Verbrennung nachgewiesen werden.

Dies würde auch den von GREUER gefundenen Blutzuckeranstieg nach Verbrühung erklären, der durch den Abbau des Proteohormons Insulin durch Serumprotryptasen verursacht sein könnte (155, 156).

Labortechnisch konnte erstmals ROCHA E SILVA nachweisen, daß beim Verbrühen oder Erhitzen von Hauptpartien auf 45° C in der Durchströmungsflüssigkeit Histamin, Serotonin und eine kininartige Substanz frei werden (16).

Die Wirkungen der Kinine beruhen u.a. auf Gefäßerweiterung und Erhöhung der Gefäßpermeabilität, Wirkungen also, die den Verlauf des Schocks zusätzlich negativ beeinflussen.

ZWEIFACH (131) zeigte nach lokaler Gabe von Kininen eine Erweiterung sowohl der arteriellen wie venösen Seite der Endstrombahn und eine Zunahme der Zahl der durchströmten Kapillaren.

Inzwischen folgten weitere Arbeiten von LEWIS, SPECTOR und WILLOUGHBY sowie ARTURSSON, die das Auftreten von Kininogenasen und Kininen in der Lymphe beschrieben, die das überhitzte Gewebe drainiert; wobei LEWIS dies auf eine vorausgehende Freisetzung von Histamin zurückführte (104, 157).

Bei hoher proteolytischer Enzymaktivität, die bei Verbrennungen entsteht, ergibt sich die Möglichkeit, daß die im Plasma vorhandenen Inhibitoren proteolytischer Enzyme

- α_1 -Antitrypsin,
- Inter- α_1 -Antitrypsin und
- α_2 -Makroglobulin

verbraucht bzw. überspielt werden. Es kommt dann zu massiven Schädigungen des Organismus:

- Fibrinolyseblutungen infolge Fibrinogenmangels,
- proteolytischem Abbau der Plasmaeiweißkolloide und
- in schweren Fällen zum letalen Ausgang.

Diese für den lebenden Organismus gefährlichen Reaktionsabläufe können mit intravenös zugeführten Inhibitoren zum Teil beeinflußt werden.

7. Pathophysiologische Bedeutung der proteolytischen Enzyme und des Trasylol im Verbrühungsschock

7.1. Proteolytische Enzyme

Wie im vorigen Kapitel erwähnt, wirken proteolytische Vorgänge polyvalent auf das krankmachende Geschehen nach Verbrennungen. Abb. 21 zeigt das Aktivierungsschema der proteolytischen Enzyme, im besonderen das der Profibrinolysokinase im Blutkreislauf.

Die im Zellverfallsvorgang freigesetzte oder durch den HAGEMAN-Faktor aktivierte Profibrinolysokinase bewirkt über die Fibrinolysokinase eine Aktivierung von Profibrinolysin (Plasminogen) zum Fibrinolysin (Plasmin). Daß Plasmin auch autokatalytisch aus Plasminogen entstehen kann, zeigt Abb. 22, in der das Zusammenspiel der verschiedenen Systeme (Kinin-, Gerinnungs- und Fibrinolysesystem) verdeutlicht wird.

GREUER et al. (151) wiesen nach, daß die freigesetzten Proteinase die zelleigenständigen Vorstufen proteolytischer Enzyme

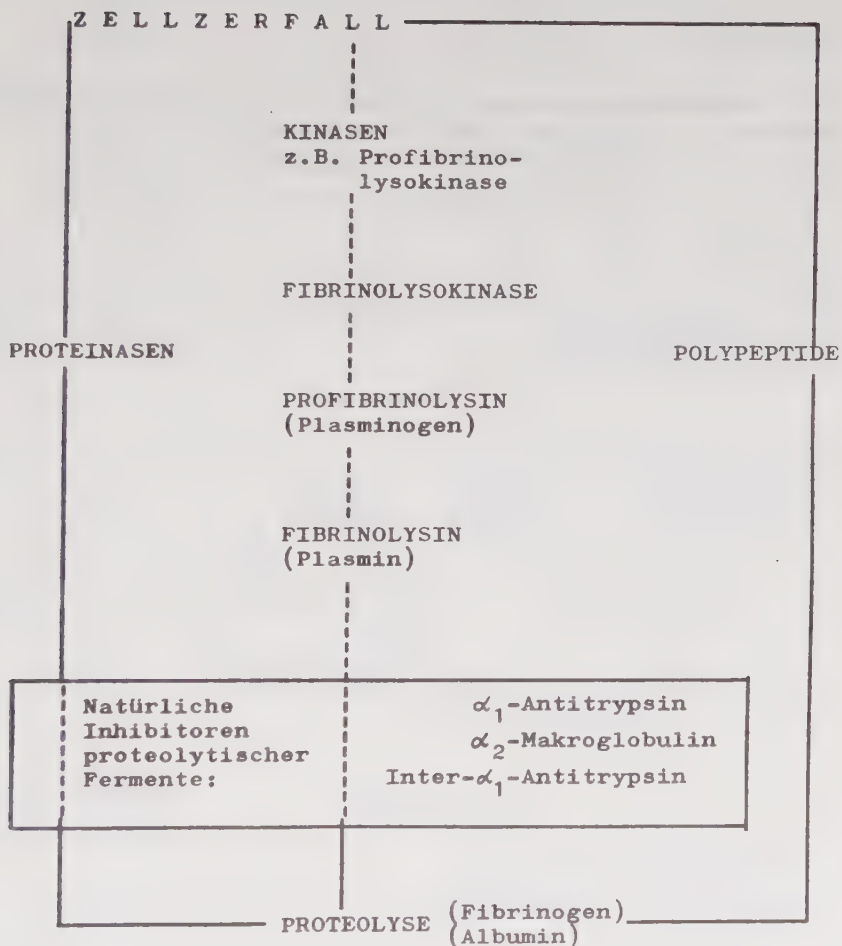


Abb. 21: Aktivierungsschema des Fibrinolysin

in der Leberzelle aktivieren und ihre Abgabe ins Blut veranlassen können.

Auch beim gesunden Menschen finden ständig physiologische Zelluntergänge statt. Die Wirksamkeit der hierbei entstehenden proteolytischen Enzyme wird jedoch durch die bereits erwähnten, im Blut befindlichen natürlichen Proteinaseinhibitoren neutralisiert. Kommt es aber wie bei der Verbrennung zu einem vermehrten Zelluntergang und damit zu einem überschießenden Angebot proteolytischer Enzyme, so ist es möglich, daß die im Plasma vorhandenen Inhibitoren proteolytischer Enzyme verbraucht bzw. überspielt werden.

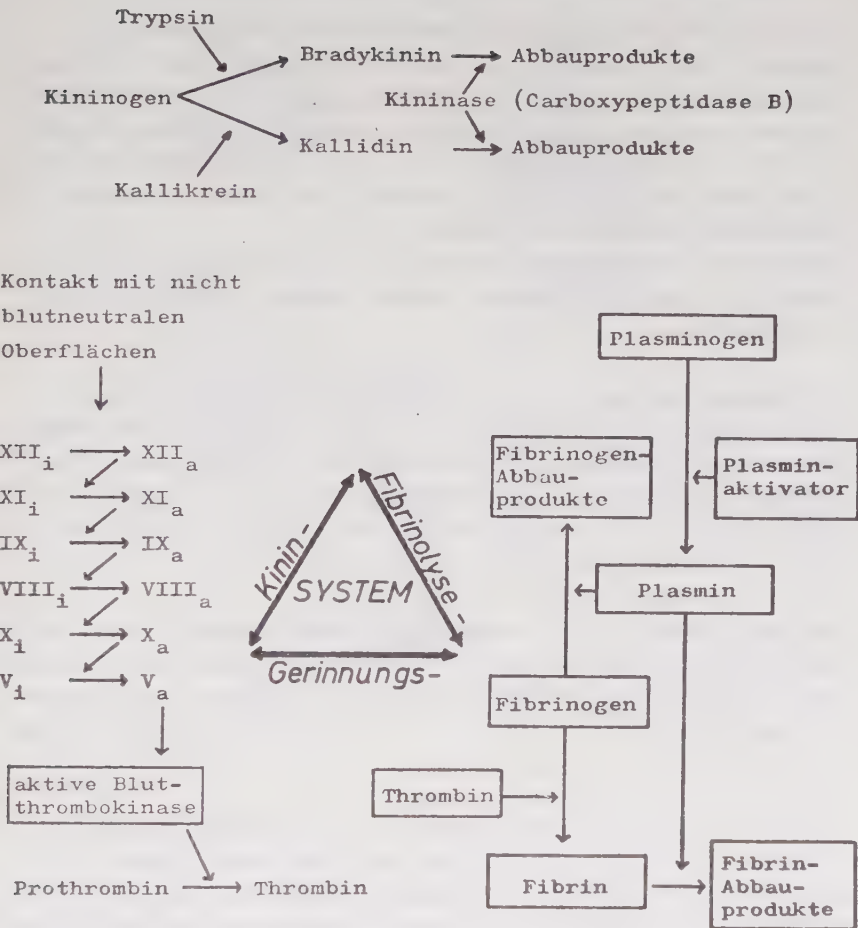


Abb. 22: Zusammenspiel von Kinin-, Gerinnungs- und Fibrinolyse-System

7.1.1. Inhibition proteolytischer Enzyme durch Trasylol

In diese für den Organismus gefährlichen Reaktionsabläufe kann mit einer Substitutionstherapie eingegriffen werden und zwar mit Inhibitoren, die intravenös zugeführt werden. Der hierbei eingesetzte und bisher am besten untersuchte Proteinaseinhibitor Trasylol hat ein breites Wirkungsspektrum. Trasylol hemmt Proteinasen mit proteolytischer und esterolytischer Wirkung. Hierzu gehören:

Kallikrein, Chymotrypsin, Plasmin, Plasminaktivator, Plasmafaktoren in der Gerinnungsvorphase, Gewebs- und leukozytäre Proteinasen.

Die Hemmung der proteolytischen, esterolytischen und kininliberierenden Aktivitäten dieser Enzyme erfolgt in der Form, daß sich der Hemmbezirk des Inhibitormoleküls an das aktive Zentrum des jeweiligen Enzyms anlagert. Es bildet sich ein reversibler, inaktiver Enzym-Inhibitor-Komplex im Molverhältnis 1:1 (WERLE, 1969; (158) u.s.S. 13).

Der Hauptanteil des Grinnungshemmeffektes besteht in der Hemmung der Entstehung der aktiven Blutthombokinase aus Plasma- und Serumfaktoren, Kalium und Thrombozytenfaktor III. Trasylol hemmt den aktiven Faktor IX und partiell die aktiven Faktoren V und X.

Bei der Verbrauchskoagulopathie ist nach HERSCHEIN und STEICHELE (133) Trasylol im Vergleich zu synthetischen Inhibitoren wie EAC, AMCH und PAMBA der geeignete Inhibitor. Dies bestätigt auch RITTER (28), indem er sagt, daß die antithromboplastische Wirkung des Trasylol, wenn auch in 3 bis 5-facher Dosis, verglichen mit der antifibrinolytisch wirksamen Menge zunächst den Nachstrom thromboplastischen Materials bremst. Weiterhin empfehlen RITTER sowie HÜNEMEYER (28) zur Therapie der DIC die Kombination von Trasylol mit Heparin.

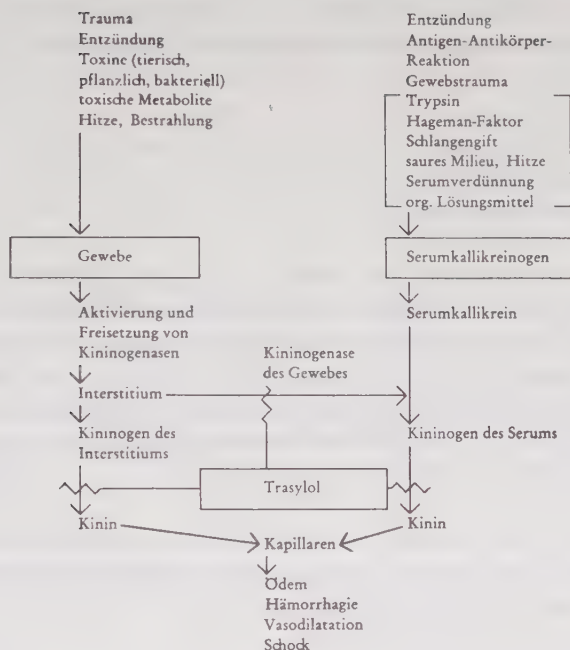


Abb. 23: Möglichkeiten zur Hemmung der Kininbildung in vivo durch Trasylol (aus: Neue Aspekte der Trasylol Therapie, Schattauer-Verlag, Stuttgart, 1965)

7.2. Das Verbrühungsschockmodell

Wie wir bei den Ausführungen über die Verbrennungskrankheit beschrieben haben, werden dabei im menschlichen Körper 3 Systeme aktiviert:

1. das Kininsystem
2. das Gerinnungssystem
3. das fibrinolytische System

und zudem Gewebsproteasen freigesetzt. Die Substanzen, die wir untersuchen wollen, sind in ihrer Wirkung polyvalent. Das heißt, sie wirken auf alle 3 genannten Systeme. Diese komplexe Auswirkung ist mit biochemischen Methoden nur sehr schwer zu erfassen, bzw. läßt durch die labortechnische Bestimmung des einen oder anderen Parameters eine umfassende Antwort nicht zu.

Um die komplexe Wirkung der verwendeten Substanzen in vivo zu untersuchen, wählten wir daher das Verbrühungsschockmodell aus den verschiedenen vorhandenen Schockmodellen aus, wie z.B.

- Entblutungsschock
- Dextranschock
- Endotoxinschock
- Peritonitisschock.

Da bei allen Schockformen nach einer gewissen Anlaufzeit sich die gleichen Grundmechanismen abspielen (HABERLAND (43), 1970) (Prinzip der "gleichen Endstrecke"), lassen sich die gewonnenen Ergebnisse in gewissem Maße auch auf andere Schockformen übertragen. Therapieversuche mit Inhibitoren bei anderen Schockmodellen brachten keine einheitlichen Resultate und waren damit quantitativ schlecht auswertbar. Das Überhitzungsschockmodell erweist sich wesentlich günstiger.

So gesehen bietet im Vergleich zu den anderen Methoden das Verbrühungsschockmodell folgende Vorteile:

1. Es ist mit nicht allzugroßen labortechnischen apparativem Aufwand durchführbar.
2. Die Verbrühung der Tiere ist relativ exakt reproduzierbar.
3. Eine große Anzahl von Tieren ist in relativ kurzer Zeit testbar.
4. Bei genügend großen Serien lassen sich die Ergebnisse statistisch auswerten und verifizieren.
5. Die Parameter Absterbe- bzw. Überlebensrate und die Überlebenszeit sind exakt zu bestimmen und trotz der Einfachheit die wichtigsten therapeutischen Kriterien.

Zur Erzielung eines Verbrennungstraumas sind in der Literatur schon verschiedene Modelle beschrieben:

- durch Berührung mit einem Brandeisen,
BROOKS und Mitarbeiter (1952) (159);
- mittels Lichtbogen,
PEARS und KINGSLEY (1954) (160);
- mit einer Bunsenbrennerflamme
GRISOLA und Mitarbeiter (1963) (161);
- und durch Verbrühung mit heißem Wasser,
Mc CARTHY (1945) (162),
ARTURSSON (1964) (104) und
SCHILDt und NILSSON (1970) (163).

Seitdem die Entwicklung der Verbrennungsmethode auf die "Flüssigkeit" geführt hat, wobei nämlich Verbrennungsfläche (Eintauchtiefe) und Verbrennungsgrad (Verbrennungszeit, Temperatur) kontrollierbar sind, ist die Verbrühung die am häufig-

sten gewählte Methode, um einen Verbrennungsschock zu erzeugen. Zudem ist es noch die einfachste Art und Weise, die partielle Verbrennung - eben durch Eintauchen in heißes Wasser - bei einer Ratte zu erzielen (ROSENTHAL 1942) (164).

Um einen Schock zu erzielen, muß man ausgedehnte Hautflächen verbrühen. Dies wurde - in der Literatur beschrieben - dadurch erzielt, daß man die Tiere teilweise bis zur Hüfte oder sogar bis zur Axille in heißes Wasser steckte (BERTELLI) (165). Dabei kam es zu unerwünschten Schädigungen an Schanz und Pfote, sowie an urethralen und analen Orifizien, die zu Nekrosen und Infektionen führten (B. SCHILDT und A. NILSSON) (163). Besonders fragwürdig erscheint dabei die direkte Hitzeeinwirkung auf den Bauch und damit auf die Därme der Tiere, was die Freisetzung von Endotoxinen aus den Darmbakterien zur Folge hat. Diese können die hitzegeschädigte Darmwand durchdringen und bringen damit einen nicht kontrollierbaren, unerwünschten Faktor mit ins Spiel (Mc CARTHY) (162).

Wir wählten daher die von Mc CARTHY 1945 entwickelte Methode der "back-burn-procedure", die 1964 von dem schwedischen Spezialisten für Verbrennungskrankheiten, ARTURSSON weiter standardisiert wurde.

Die Extremitäten bleiben bei dieser Methode funktionsfähig und das Tier behält seine Bewegungsfreiheit. Ebenso sind die körperlichen Funktionen der Ausscheidungsorgane nicht beeinträchtigt. Weiterhin können die Tiere auch nicht das verletzte Gewebe anfressen - in der Literatur beschrieben - was ein zusätzliches Trauma mit Blutungen verhindert; zudem bleibt die i.p. (Bauch) und i.v. (Schwanz) Injektionsmöglichkeit erhalten.

D
EXPERIMENTE UND ERGEBNISSE

8. Das Versuchstier

Als Tiermaterial dienten ca. 700 Albinoratten. Es handelte sich bei ihnen ausschließlich um jungfräuliche weibliche Tiere vom SPRAGUE-DAWLEY-Stamm. Sie stammten von der Versuchstierzuchtungsanstalt BÄUMLER in Wolfratshausen bei München.

8.1. Haltung und Fütterung der Tiere

Die Ratten wurden jeweils 1 Woche vor dem Versuchstag geliefert und bis zur Schocksetzung in Sammelkäfigen in Gruppen von ca. 20 Stück im Tierstall gehalten. Sie erhielten Altromin-Standard-Futter (Altrogge-Kraftfutter GmbH. Lage/Lippe). Bis 24 Stunden vor Versuchsbeginn standen Futter und Wasser ad libidum zur Verfügung; danach nur noch Wasser. Die Raumtemperatur betrug durchschnittlich 27°C (Schwankungen zwischen 25°C und 29°C); denn HORST, MENDEL und BENEDICT (166) haben festgestellt, daß bei dieser Temperatur die geringste Stoffwechselrate bzw. ein Zustand des Temperaturgleichgewichts vorherrscht.

Nach der Verbrühung wurden die Tiere, um Kanibalismus zu verhindern und um ein genaues Kontrollieren zu ermöglichen, in durchsichtigen Makrolon[®]-Einzel-Käfigen gehalten.

8.2. Vorbereitung der Tiere für den Versuch

1 Stunde vor Beginn des Experiments wurde die benötigte Anzahl von Tieren mit einem Gewicht von $200 \pm 5\text{ g}$ aussortiert. Etwa 45 Minuten vor dem Versuch wurden die noch ungeschorenen Tiere mit 2 ml (= 10 ml/kg) 3,6 %igem Chloralhydrat - verdünnt mit 5 ml Ringer-Lösung pro Ratte - narkotisiert. Chloralhydrat wurde deswegen als Anästhetikum gewählt, da bei der Äthernar-

kose, wie sie Mc CARTHY und MILES (162) benutzten, eine genaue Kontrolle der Applikationsmenge nicht möglich ist. In unseren Versuchen wurde die Lösung intraperitoneal mit sterilen Spritzen und Kanülen injiziert.

In narkotisiertem Zustand wurde den Tieren anschließend der Rücken und bis auf einen schmalen Streifen auch der Bauch mit einer elektrischen Fiseur-Scher-Maschine kahl rasiert. Danach wurden sie mit dem Enthaarungsmittel Pilca[®] enthaart. Um eine Unterkühlung der "nackten" Tiere zu verhindern, wurden sie in einem Plastikbehälter mittels eines Heizstrahlers warmgehalten.

In umfangreichen Vorversuchen hatten wir festgestellt, daß ein zusätzliches enthaaren, nach dem Scheren für ein exaktes Ergebnis unerlässlich ist; denn in dem nach der Schur noch verbleibenden Haarpolster setzen sich Luftblasen fest, die dort, wo sie auftreten, als eine Art Isolierschicht wirken. Da wir aber beabsichtigten, eine über die ganze Verbrühungsfläche gleichmäßige Temperatureinwirkung zu erzielen, benutzten wir das Enthaarungsmittel Pilca[®], wodurch ein gleichmäßiger Wasserkontakt gewährleistet war. Aber erst durch den Zusatz eines Detergentiums in das Laborwasser erreichten wir die von uns erwünschte Konstanz der Temperatureinwirkung auf die Verbrühungsfläche.

9. Versuchsbeschreibung

Da die Verbrühungsmethode von MILES und McCARTHY (162) keine genau kontrollierbare Eintauchtiefe und damit kein konstantes Verbrennungsfeld gewährleistet und außerdem noch mit negativen Nebenwirkungen, wie im Abschnitt 7.2. beschrieben, belastet ist, gingen wir anders und zwar folgendermaßen vor:

Die an Vorder- und Hinterbeinen mittels Leukoplast[®] gefesselte Ratte (Abb. 24) wurde auf eine gebogene Kramerschiene ge-

spannt, der Kopf ebenfalls mit Leukoplast® unverrückbar auf der Schiene justiert und der Schwanz zwischen den Hinterfüßen hindurchgezogen.

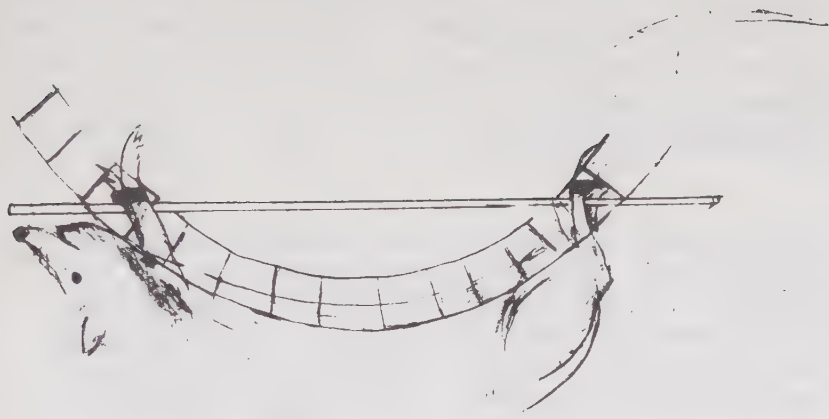


Abb. 24: gefesselte Ratte vor dem Versuch

Der Abstand zwischen den zwei bestimmten Sprossen der Kramerschienen, an die die Vorder- und Hinterfüße gefesselt waren, wurde vor jedem Versuch gemessen, um so eine weitgehend gleichmäßige Spannung der Rückenhaut zu gewährleisten. Zur Kontrolle der Eintauchtiefe benutzten wir anatomische Merkmale (schmalere Streifen des stehengelassenen Fells an der

Bauchseite u.a.m.) sowie die Tatsache, daß sich die Kramerschiene gerade noch über der Wasseroberfläche zu befinden hatte. So gelang es uns, ein konstantes Verbrennungsfeld von ca 38 % der Körperoberfläche zu erreichen. Das Verhältnis verbrühter zu unverbrühter Körperoberfläche wurde in % der Gesamtoberfläche bestimmt, die nach der Formel von LEE berechnet wurde:

$$A = K \times W^{2/3}$$

A = Oberfläche in cm^2 ,

W = Körpergewicht in Gramm,

K = 10

Die Verbrühungsfläche wurde bestimmt, indem der Umfang des verbrannten Areal auf ein Stück entwickelten Röntgenfilms aufgetragen und ausgeschnitten wurde. Mit der Analysenwaage wurde im Verhältnis zu einer bekanntgroßen Vergleichsfläche die cm^2 -Zahl bestimmt. McCARTHY (162) gab an, daß mit einer gewissen Übung jede gewünschte Verbrühungsfläche innerhalb einer Fehlerbreite von $\pm 2\%$ reproduziert werden kann. Dies bestätigte ULRICH HOPT¹⁾. Um unsere Ergebnisse abzusichern, legten wir großen Wert auf die rückkoppelnde Kontrolle der statistischen Auswertung.

Die Verbrühung des Rückens der Ratte selbst wurde bei konstanter Temperatur von $33^\circ \text{C} \pm 0,5^\circ \text{C}$ in einem Laborwasserbad vorgenommen. Der schon erwähnte Zusatz von Detergentien sicherte die angestrebte gleichmäßige Benetzung; die Wassertemperatur wurde mittels Thermostat und Umwälzanlage (= elektrisch betriebener Quirl) konstant gehalten.

Die Verbrühungszeit kontrollierten wir mit einer Stoppuhr und sie betrug bei 33°C Wassertemperatur exakt 30 Sekunden. Wir wählten diesen hohen Temperaturwert, da schon eine geringe Herabsetzung der Wassertemperatur um 2°C zu erheblich län-

1) persönliche Mitteilung, Inst.für Exp. Chir. a.d. Uni München

geren Überlebenszeiten der Kontrollgruppe und bei weiterer Verminderung zum Überleben beinahe sämtlicher Tiere führte.

In Vorversuchen hatten wir ermittelt, daß die Tiere unter diesen Bedingungen nach 14 Stunden zu 100 % gestorben sind und die mittlere Überlebenszeit von 6 Stunden und 30 Minuten betrug.

Beim Anfertigen der Überlebenszeitkurven, die wir für die Auswertung für die Statistik benötigten, fiel auf, daß die kritische Phase innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Verbrühung lag, d.h. die Tiere starben entweder in dieser Zeit oder überlebten danach mit wenigen Ausnahmen.

9.1. Diskussion zur Methodik

HABERLAND (167) beschrieb, daß bei Schockversuchen mit Ratten eine meteorologische Abhängigkeit dieser Tiere zum Ausdruck kommt. Auch wir konnten im Laufe unserer Versuche feststellen, daß die Versuchstiere zeit- und wetterabhängig verschieden reagierten und diese Unterschiede zu wesentlichen Auswirkungen auf die Versuchsergebnisse führten.

So beobachteten wir an einem Versuchstag im November, an dem für die Jahreszeit viel zu hohe Temperaturen, Tiefdruck und Regen herrschte, daß ein sehr hoher Prozentsatz der Tiere weit vor der Zeit starb. Um auch diese äußeren Faktoren möglichst konstant zu halten, legten wir unsere Versuche nun auf Tage mit gleicher, stabiler Wetterlage.

Auch die Tatsache, daß wir ausschließlich jungfräuliche weibliche Ratten verwandten, entsprach unserem Bestreben, die Versuche möglichst weit zu standardisieren, da wir aus der Literatur von BACK et al. (101) wußten, daß weibliche Tiere in ihrem Hormonhaushalt, was die Verbrennungskrankheit betrifft, wesentlich konstantere Werte aufweisen als männliche. Außer-

dem wies diese Arbeitsgruppe auch auf die große Bedeutung der Gewichtskonstanz bei den einzelnen Versuchstieren hin.

Unser Bemühen, die Versuche unter möglichst gleichen Bedingungen stattfinden zu lassen, ging so weit, daß bei den einzelnen Schritten des Versuchsablaufs (z.B. anästhesieren, rasieren, verbrühen usw.) jeweils die gleiche Person die gleiche Tätigkeit ausübte.

10. 1. Hitzeschockversuch

10.1. Acetylsalicylsäure - NaCl

In diesem Versuch wurde erstmals die Acetylsalicylsäure in Verbindung mit der Verbrennungskrankheit im Tierexperiment untersucht.

Acetylsalicylsäure hemmt, wie auf Seite 47 ausgeführt, die Wirkung von Bradykinin sowie die Prostaglandinsynthese (S. 48 ff) und wirkt damit dem Schockgeschehen, bzw. den zum Schock führenden Kreislaufdysregulationen - wie Vasodilatation und Gefäßpermeabilitätssteigerung - entgegen

In den Voruntersuchungen, die diesem Experiment vorausgingen, stellten wir fest, daß die günstigsten Überlebensraten für die Ratten bei Dosierungen um 50 mg/kg lagen; was sich auch an den ersten fünf narkotisierten Ratten zeigte, die fälschlicherweise die doppelte Dosis von 100 mg/kg erhielten. Diese Tiere starben nämlich allesamt innerhalb der ersten 4,5 Stunden des Versuchs, wohingegen schon die Kontrollgruppe - wie bereits erwähnt - eine mittlere Überlebensrate von 6,5 Stunden aufweist.

10.1.1. Durchführung des Versuchs

Es wurden insgesamt 39 Tiere verwandt. Ihr Gewicht lag bei 200 ± 5 g. Die Acetylsalicylsäuregruppe umfaßt 20, die Ver-

gleichsgruppe 19 Tiere. Die Verbrühungszeit betrug 30 Sekunden bei 93° C. Sowohl die Acetylsalicylsäure als auch die NaCl-Lösung der Kontrollgruppe wurden intraperitoneal injiziert. Die intravenöse Applikationsart in die Schwanzvene wurde von uns ebenfalls erprobt; sie ist jedoch bei der Ratte äußerst schwierig durchzuführen und beeinträchtigt den zeitlichen Versuchsablauf erheblich. Die Applikationsmenge lag anfänglich - Nr. 1-5 - bei 100 mg/kg, später bei 50 mg/kg. Die Injektion erfolgte kurz vor Setzen des Schocks. Die Wahl des Injektionszeitpunktes geschah aus folgender Überlegung:

Da es sofort nach der Verbrühung zu einer überschießenden Freisetzung von Proteinasen aus geschädigten Lysosomen kommt, ist es angezeigt, daß sich der Inhibitor schon zu diesem Zeitpunkt in dem geschädigten Organismus befindet. Nur so wird eine gleichmäßige Verteilung des Inhibitors im Organismus gewährleistet. Daher applizierten wir die jeweiligen Inhibitor-konzentrationen kurz vor der Verbrühung.

Zur Gabe des Inhibitors n a c h der Verbrühung konnten wir uns aus folgenden Gründen nicht entschließen:

Da es sich bei dieser Arbeit um einen Screening-Test handelt, waren ganz konstante Versuchsbedingungen erforderlich. Diese Forderung nach absolut gleichen Bedingungen bei den ganzen Serien wäre bei einer i.p -Gabe n a c h der Verbrühung nicht zu erfüllen gewesen, da 1. hierbei die Verteilung nicht gewährleistet ist und es 2. in den Vorversuchen bei fast allen Tieren zu Schock-Kreislauf-Dysregulationen kam, die sich so auswirkten, daß ein großer Teil der Tiere entweder kurz nach der Verbrühung starb, oder mit einem hierzu entwickelten Gerät beatmet werden mußte. Das hätte bedeutet, daß zumindest ein Teil der unter diesen Bedingungen überlebenden Ratten nicht aufgrund der Inhibitorwirkung, sondern wegen der oben beschriebenen Manipulationen in Kurven und Statistik eingegangen wäre, was eine Verzerrung oder Verfälschung des Versuchsergebnisses bedeutet hätte.

10.1.2. Ergebnisse

48 Stunden nach der Schocksetzung lebte noch ein Tier der Acetylsalicylsäuregruppe, während das letzte Tier der Kontrollgruppe - wie schon erwähnt - nach 14 Stunden gestorben war. Prozentual gegenüber der Vergleichsgruppe = 100 % wurde die Mortalitätsrate bei der Acetylsalicylsäure auf 95 % gesenkt.

Der Kurvenverlauf und die Diagramme (S. 93 / 94) zeigen, daß in den ersten 5 Stunden des Versuchs 7 Tiere der Acetylsalicylsäuregruppe - darunter die 5 überdosierten Versuchstiere - und 6 der Kontrollgruppe starben. Ab der 5. Stunde wird das Ergebnis der Acetylsalicylsäuregruppe deutlich besser, was erstens anhand des Kurvenverlaufs deutlich wird, und sich zweitens dadurch zeigt, daß von der 5. bis 10. nur 7 Tiere der Acetylsalicylsäuregruppe starben, denen im gleichen Zeitraum 12 der Kontrollgruppe gegenüberstehen. Von der 10. bis 15. Stunde sterben in der Acetylsalicylsäuregruppe 3 Tiere, in der Vergleichsgruppe nur eines, und zwar das letzte; wohingegen erst zwischen der 20. und 25. Stunde das letzte Tier der Acetylsalicylsäuregruppe verendet, die zudem noch ein überlebendes Tier aufzuweisen hat.

10.1.3. Statistik

Die Auswertung dieses und des folgenden Versuchs geschieht nach dem modifizierten WILCOXON-MANN-WHITNEY-Test - ein Test für zensierte Stichproben. (HALPERIN, WOLCOXON-Test in censored Samples, Journal of the American statistical Association, 1960).

Zensiert, d.h. daß der Test zum Zeitpunkt T, in unserem Fall nach 48 Stunden abgebrochen wird und die bis dahin überlebenden Tiere "zensiert" werden, d.h. als den Test überlebt betrachtet werden. Weiterhin werden für die Testgruppe (y - Wer-

te) und die Vergleichsgruppe (x - Werte) Rangzahlen vergeben, so daß sich eine Anordnung der 'unzensierten' Testobjekte (also innerhalb der Testzeit T gestorbenen Tiere) dahingehend ergibt, daß das zuerst verstorbene Tier (mit der kürzesten Überlebenszeit) die Rangzahl 1, also die niedrigste Rangzahl und das zuletzt in der Testzeit T verstorbene Tier die höchste Rangzahl erhält. Es ergibt sich somit also eine Ordnung mit den Rangzahlen von 1 bis 20 (wenn z.B. in Test- und Vergleichsgruppe jeweils 10 Tiere in der Zeit T verstorben sind) wobei einer längeren Überlebenszeit jeweils eine höhere Rangzahl zugeordnet worden ist (also das Tier mit der Rangzahl 7 hat länger gelebt als das mit der Rangzahl 6, mit Rangzahl 8 länger als 7 usw).

Bestimmt wird nun die Summe der Rangzahlen (SDR) für Test-(y) und für die Vergleichsgruppe (x). Die Summe (Test - y) wird umso größer, je mehr y-Objekte länger als x-Objekte gelebt haben. Die Bezugsgröße, bzw. die Testgröße U_C in dieser Auswertungsmethode, ist die Differenz der maximal erreichbaren SDR (Summe der Rangzahlen) dieses Testes minus der tatsächlichen SDR. Daraus folgt U_C wird Null, wenn zuerst alle x-Objekte und dann alle y-Objekte gestorben sind.

Der Erwartungswert $E(U_C)$ ist der zu erwartende Wert von U_C , wobei die Testgröße U_C nach Halperin für größere Stichproben ($x > 8, y > 8$) asymptotisch normal verteilt ist.

Die auf Standardform transformierte Testgröße U_C^* errechnet sich nach der Formel

$$U_C^* = \frac{U_C - E(U_C)}{\sqrt{\text{VAR}(U_C)}}$$

wobei $E(U_C)$ der Erwartungswert, $\text{VAR}(U_C)$ die Varianz oder Streuung und $\sqrt{\text{VAR}(U_C)}$ die Standardabweichung von U_C bedeuten. Dabei ist dann $U_C^* (0,1)$ - normal verteilt, d.h. $E(U_C^*) = 0$ und $\text{VAR}(U_C^*) = 1$ (Lit: Ingenieurstatistik, HEINHOLD/GÄELDE 1972, § 10-12).

$\text{VAR}(U_c)$ ist die Varianz von U_c , darunter versteht man die Streuung von U_c , gleichbedeutend mit der zu erwartenden Abweichung von U_c von $E(U_c)$

$$\text{VAR}(U_c) = E[(U_c - E(U_c))^2]$$

Die auf Standardform transformierte Testgröße U_c^*

$$U_c^* = \frac{U_c - E(U_c)}{\sqrt{\text{VAR}(U_c)}}$$

wird benutzt, um die Signifikanz des Testergebnisses direkt ablesen zu können.

U_c^* wird = 0, wenn der Erwartungswert von U_c $E(U_c)$ den Wert von U_c annimmt, d.h. wenn $U_c - E(U_c) = 0$ ist.

U_c^* wird = 1, wenn die Abweichung der Testgröße U_c vom erwarteten Wert $E(U_c)$ gleich der Standardabweichung $\sqrt{\text{VAR}(U_c)}$ ist, d.h. wenn Zähler und Nenner den gleichen Wert annehmen.

In unserem Fall nun interessiert, ob $U_c^* < -1$ ist, da U_c umso kleiner wird, je besser die y-Gruppe abgeschnitten hat.

Das heißt aus

$$U_c < E(U_c) \text{ folgt:}$$

Die y-Gruppe hat besser abgeschnitten "als erwartet", und damit wird der Zähler $U_c - E(U_c)$ negativ. Für positive Zähler gilt gleichermaßen:

Die Testgruppe hat schlechter abgeschnitten als erwartet.

Mathematisch sieht die Auswertung wie folgt aus:

Von Interesse ist in diesem einseitigen Test nur die Alternative, ob U_c^* kleiner ist, als die P % - Fraktile der (0,1) -

Normalverteilung; um feststellen zu können, ob die Testgruppe y mit einer Sicherheitswahrscheinlichkeit von P % signifikant besser abgeschnitten hat als die Vergleichsgruppe x. (Tabellen aus HEINHOLD/BAEDE S.111)

$$U_C^* < U_{P\%} \text{ mit } U_{95\%} = -1,645$$

$$U_{99\%} = -2,326$$

$$U_{99,5\%} = -2,576$$

$$U_{99,9\%} = -3,090$$

Zum statistischen Aussagewert unserer Ergebnisse ist folgendes zu bemerken:

Die Versuchsgruppen umfaßten nie weniger als 15 Tiere; der Vergleichsgruppe zu den Versuchen lagen bis auf eine Ausnahme immer mindestens 15 Tiere zugrunde. Für eine - mathematisch gesehen - aussagekräftige Statistik sind diese Zahlen zwar relativ gering, vergleicht man sie jedoch mit anderen wissenschaftlichen Veröffentlichungen über ähnliche Tierexperimente, so sind unsere Versuchsgruppen meist doppelt so umfangreich wie diese. Außerdem war der Kurvenverlauf bei verschiedenen Gruppen, die die gleiche Menge Inhibitor unter gleichen Versuchsbedingungen appliziert bekamen (Trasyololgruppe), sehr ähnlich, was für die Brauchbarkeit unserer Methode spricht.

Bei der Gegenüberstellung von Acetylsalicylsäure und NaCl wurde der T-Wert -1,17 errechnet; das bedeutet, daß kein signifikanter Unterschied in der Überlebensrate bei der Gegenüberstellung Acetylsalicylsäure und NaCl zugunsten der Acetylsalicylsäuregruppe besteht.

1. HITZESCHOCKVERSUCH - 18.7.73

Acetylsalicylsäure

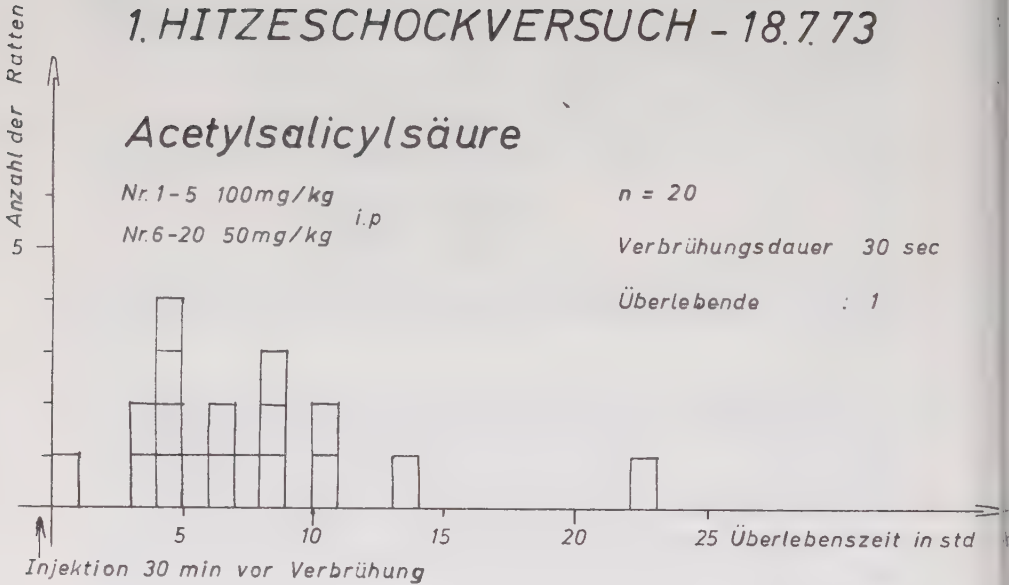
Nr. 1-5 100mg/kg

Nr. 6-20 50mg/kg i.p

n = 20

Verbrühdungsdauer 30 sec

Überlebende : 1



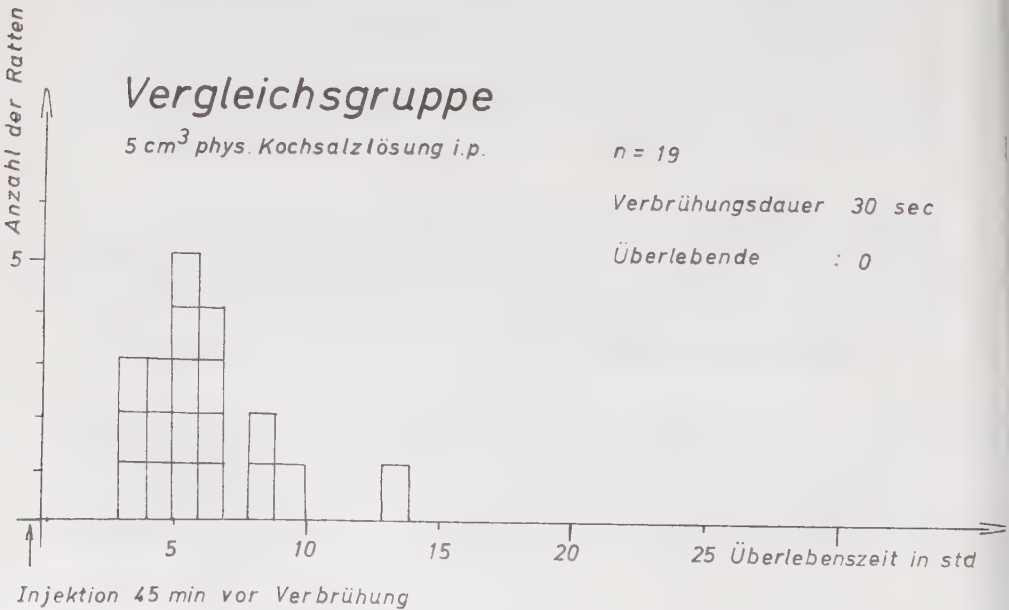
Vergleichsgruppe

5 cm³ phys. Kochsalzlösung i.p.

n = 19

Verbrühdungsdauer 30 sec

Überlebende : 0



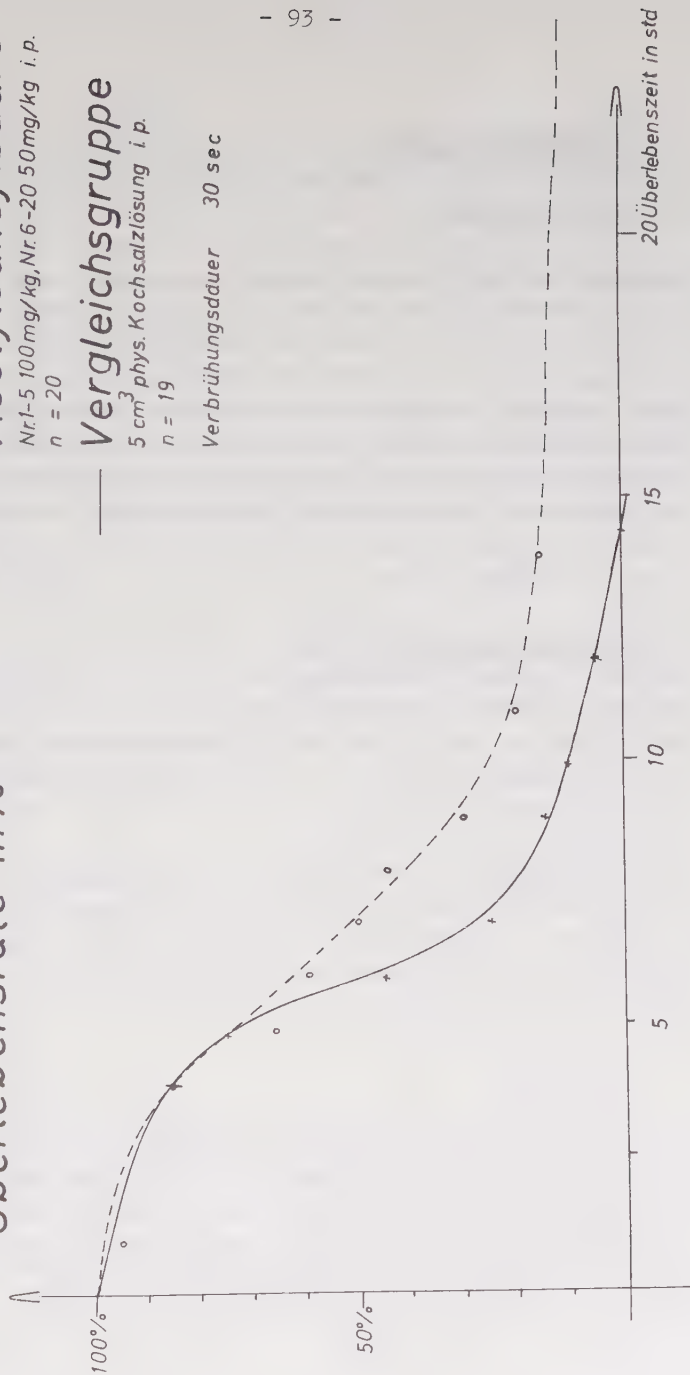
1. HITZESCHOCKVERSUCH -18.7.73

Überlebensrate in %

----- Acetylsalicylsäure
Nr. 1-5 100 mg/kg, Nr. 6-20 50 mg/kg i. p.
n = 20

—— Vergleichsgruppe
5 cm³ phys. Kochsalzlösung i. p.
n = 19

Verbrühungsdauer 30 sec



11. 2. Hitzeschockversuch

11.1. Indometacin - NaCl

In diesem Versuch untersuchten wir Indometacin in Verbindung mit der Verbrennungskrankheit im Tierexperiment.

Indometacin hemmt wie auf Seite 22 ff angeführt, die Prostaglandinsynthese und wirkt damit Kreislaufgeschehnissen wie Permeabilitätssteigerung - ein wesentlicher Bestandteil in der Pathophysiologie des Schocks - entgegen. Diese Tatsache veranlaßte uns, Indometacin in Verbindung mit der Verbrennungskrankheit zu bringen, um zu erforschen, ob Indometacin in dieser Anwendung wirksam ist.

11.1.1. Durchführung des Versuchs

Bei diesem Versuch verwandten wir insgesamt 41 Tiere. Ihr Gewicht lag bei 200 ± 5 g. Die Indometacingruppe umfaßte 22, die Kontrollgruppe 19 Ratten. Die Verbrühungsdauer betrug 30 Sekunden bei 93° C.

In Vorversuchen, die der Ermittlung der Applikationsmenge diene, stellten wir fest, daß die günstigsten Ergebnisse mit Dosen um 15 mg/kg zu erreichen waren. Beide Substanzen, Indometacin und Kochsalzlösung, wurden 45 Minuten vor der Verbrühung i.p. injiziert.

11.1.2. Ergebnisse

48 Stunden nach der Schocksetzung lebten noch zwei Tiere der Indometacingruppe; während das letzte Tier der Kontrollgruppe schon nach 14 Stunden gestorben war. Prozentual gesehen verzeichnete die Indometacingruppe gegenüber der Vergleichsgruppe (= 100 %) eine Mortalitätsrate von 90 %.

Der Kurvenverlauf zeigt an, daß zu Anfang des Versuchs - in der Frühphase - die Indometacingruppe deutlich schlechter abschneidet als die Kontrollgruppe. So sterben in den ersten 5 Stunden des Versuchs 10 Tiere von $22 \hat{=} 45,45$ % der Indometacingruppe, denen nur 6 von $19 \hat{=} 31,58$ % der Kontrollgruppe gegenüberstehen. Erst nach der 6. Stunde des Versuchs - Schnittpunkt der beiden Überlebensratenkurven s.S. 97 - schneidet die Indometacingruppe besser ab. Denn von der 5. bis 10. Stunde sterben in der Indometacingruppe 9 Tiere ($\hat{=} 40,9$ %) und in der Kontrollgruppe 12 ($= 63,16$ %). Von der 10. bis 15. Stunde sterben in beiden Gruppen je noch ein Tier, wobei die Indometacingruppe im Endeffekt 2 Überlebende zu verzeichnen hat.

11.1.3. Statistik

Die statistische Berechnung von Indometacin - NaCl erbrachte einen T-Wert von $T = -0,12$ und zeigte damit keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Substanzen auf.

2. HITZESCHOCKVERSUCH-25.7.73

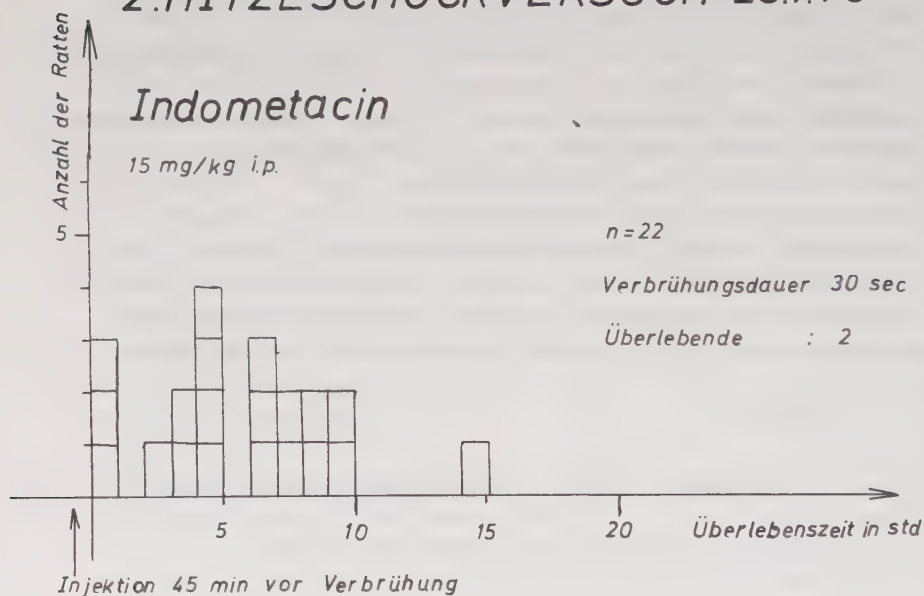
Indometacin

15 mg/kg i.p.

$n=22$

Verbrühdungsdauer 30 sec

Überlebende : 2



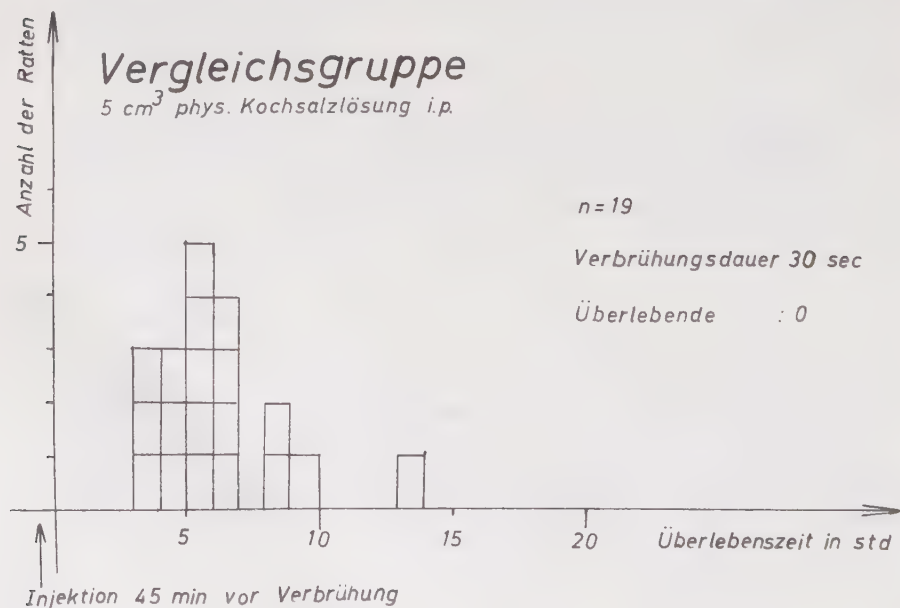
Vergleichsgruppe

5 cm³ phys. Kochsalzlösung i.p.

$n=19$

Verbrühdungsdauer 30 sec

Überlebende : 0



2. HITZESCHOCKVERSUCH -25.7.73

Überlebensrate in %

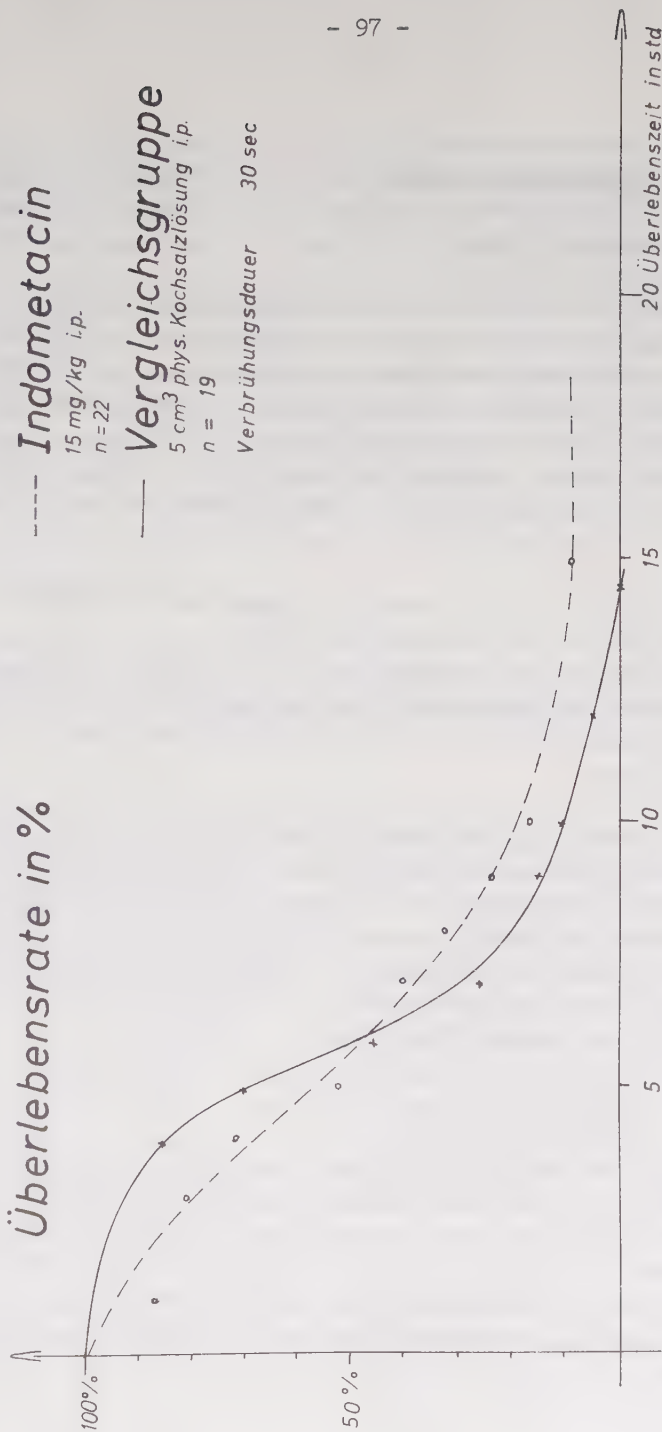
--- Indometacin

15 mg/kg i.p.
n = 22

— Vergleichsgruppe

5 cm³ phys. Kochsalzlösung i.p.
n = 19

Verbrühungsdauer 30 sec



12. 3. Hitzeschockversuch

12.1. Trasylol - NaCl

Trasylol wird seit 1953 erfolgreich in der Klinik zur Therapie und Prophylaxe von Schockzuständen und zur Prophylaxe postoperativer Komplikationen verwendet. Seine Hemmwirkung kommt über eine reversible Bindung an Proteinasen zustande. Nachgewiesen ist ein Hemmeffekt auf Kallikrein, Trypsin, Chymotrypsin, Plasmin, Plasminogen-Aktivierung, die Aktivierung von Plasmafaktoren in der Vorphase der Gerinnung sowie auf eine Reihe von Gewebs- und leukozytären Proteinasen.

In der Klinik wird Trasylol folgendermaßen dosiert:

500.000 KIE als Initialdosis und alle 4 bis 6 Stunden 200.000 KIE als Erhaltungsdosis. Das entspricht einer Dosierung von ca. 7000 KIE/kg bzw. ca. 3000 KIE/kg für einen 70 kg schweren Patienten.

Die Letaldosis von Trasylol für Ratten liegt laut Firma BAYER bei 2,5 Millionen KIE/kg. Wir entschlossen uns für eine Dosierung von 50.000 KIE/kg verteilt auf 2 x 25.000 KIE/kg appliziert 30 Minuten vor und 60 Minuten nach der Verbrühung. Ziel dieses Versuches war es, anhand der Überlebensrate und -zeit zu zeigen, daß Trasylol in vivo eine Hemmwirkung auf das Schockgeschehen ausübt.

12.1.1. Durchführung des Versuches

Es wurden insgesamt 42 Tiere verwendet. Ihr Gewicht lag bei 200 ± 5 g. Die Trasylolgruppe umfaßte 23 Tiere, die Kontrollgruppe 19. Die Verbrühungszeit betrug 30 Sekunden bei 37° C Wassertemperatur. Sowohl das Trasylol als auch die physiologische Kochsalzlösung wurde intraperitoneal injiziert; wobei wir uns bei der Trasylolgabe aus folgendem Grund zur aufgeteilten Dosisgabe entschlossen:

FRITZ et al. (168), ermittelte durch Tierversuche, daß nach intravenöser Injektion des Trasyslos die Konzentration im strömenden Blut relativ rasch abnimmt. So befindet sich bereits 1 Stunde nach der i.v.-Gabe 60 %, nach 4 Stunden schon 80 % des Inhibitors im Urin. Da wir jedoch mit der intraperitonealen Injektion arbeiteten, wird das zeitliche Überschneiden von Resorption und Elimination in gleichen Zeiträumen was die Konzentration im Blut betrifft ein günstigeres Ergebnis erbringen. Um nun eine wirksame Inhibitorkonzentration über eine längere Zeit im Blut zu gewährleisten, entschieden wir uns zur Applikation von gleichen Teilmengen zu 2 x 25000 KIE/kg 30 Minuten vor und 60 Minuten nach der Verbrühung.

12.1.2. Ergebnisse

48 Stunden nach der Verbrühung lebt keines mehr der 43 Versuchstiere. Das letzte Tier der Kontrollgruppe starb nach 14 Stunden, das letzte der Trasylolgruppe nach 40 Stunden des Versuchs.

Die Diagramme von Seite 101 und 102 zeigen deutlich, daß in der Frühphase des Versuchs die NaCl-Gruppe besser abschneidet als die Trasylolgruppe. In der Spätphase verzeichnet dann die Trasylolgruppe ein besseres Ergebnis; und zwar nach der 7. Stunde, wo der Schnittpunkt beider Kurven liegt. In den ersten 5 Stunden sterben in der Trasylolgruppe 14 Tiere $\hat{=}$ 60,87 % und in der Kontrollgruppe 6 $\hat{=}$ 31,58 %. Von der 5 bis 10. Stunde sinkt die Überlebensrate in der Trasylolgruppe um 17,4 % - d.h. es sterben 4 Tiere - in der Kontrollgruppe um 63,16 % entsprechend 12 Tiere. Von der 10. bis 15. Stunde sterben in jeder Gruppe je ein Tier, und zwar in der Kontrollgruppe das letzte, während in der Trasylolgruppe die Überlebensrate langsamer sinkt; d.h. es sterben hier zwischen der 15. und 20. Stunde 2 Ratten und erst in der 40. die letzte.

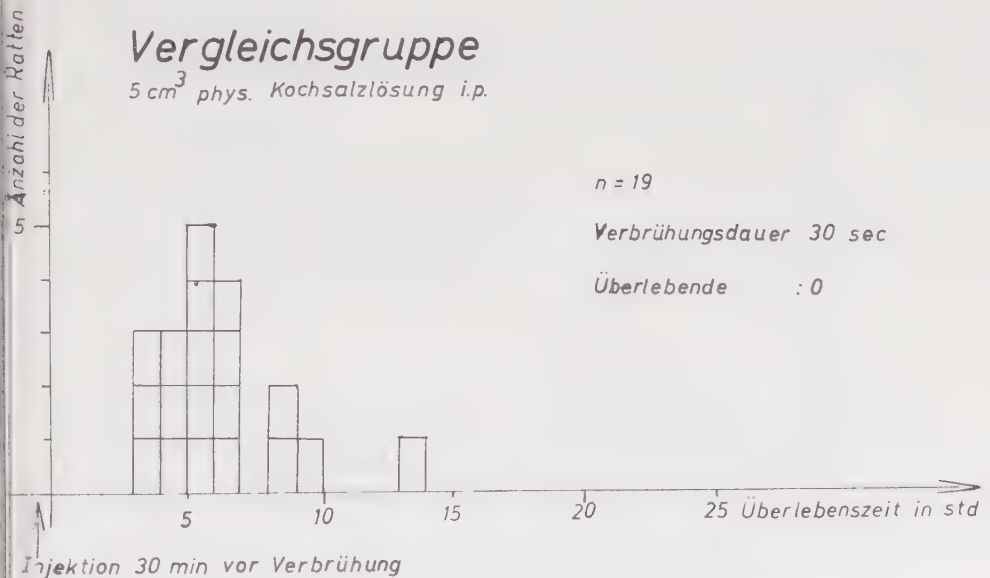
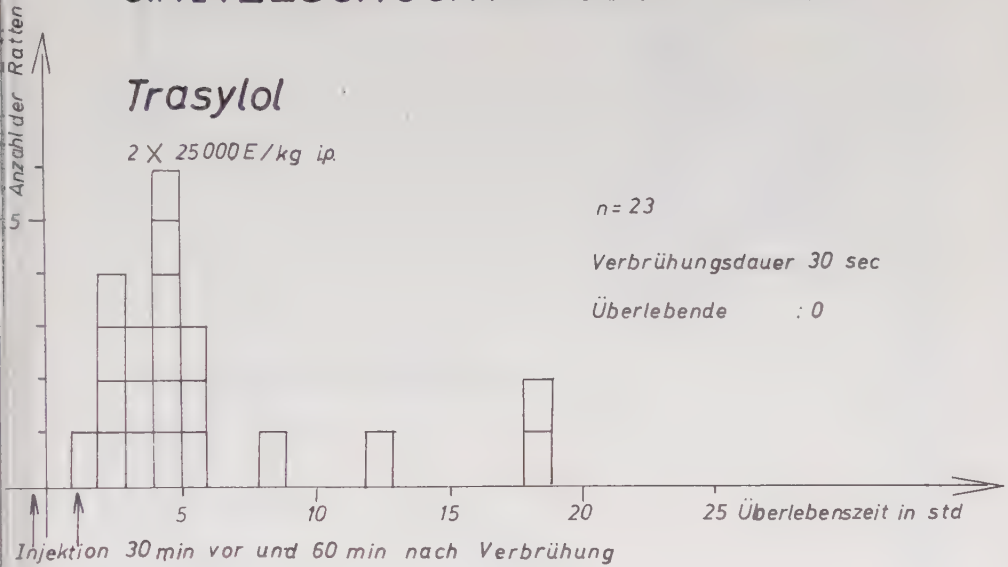
Wie sich erst in den folgenden Versuchen herausstellen sollte, haben wir die Trasyloldosis in diesem Versuch wesentlich zu

niedrig gewählt. Wie die Ergebnisse bei einer Dosiserhöhung auf das 8-fache, entsprechend 2×200.000 KIE/kg, zeigen, lassen sich in den Versuchen 4, 5 und 8 wesentlich bessere Erfolge verbuchen.

12.1.3. Statistik

Die statistische Berechnung von Trasylol - NaCl erbrachte einen T-Wert von $T = +1,53$ und zeigt damit keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Substanzen.

3. HITZESCHOCKVERSUCH - 14.9.73



3. HITZESCHOCKVERSUCH - 14.9.73

Überlebensrate in %

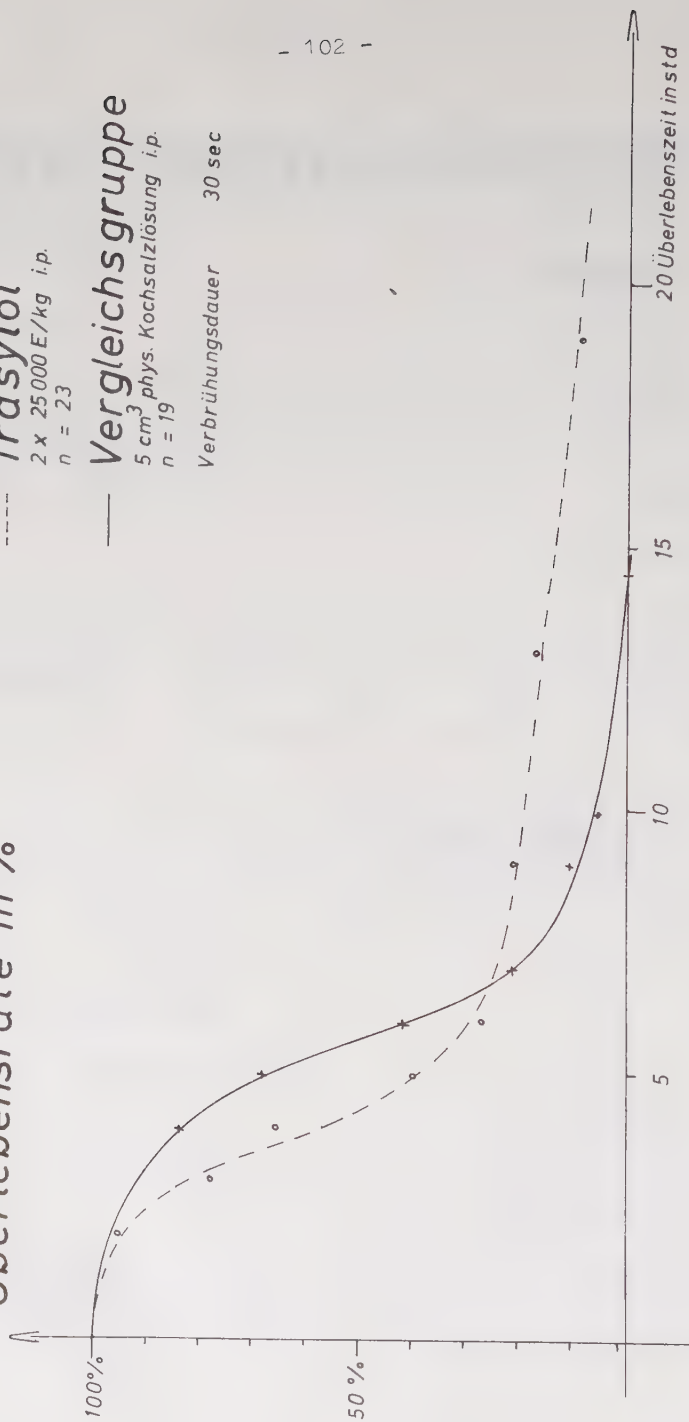
--- Trasyolol

2 x 25000 E/kg i.p.
n = 23

— Vergleichsgruppe

5 cm³ phys. Kochsalzlösung i.p.
n = 19

Verbrühungsdauer 30 sec



13. 4. Hitzeschockversuch

13.1. Trasylool - NaCl

Das Ergebnis des 3. Versuches, in dem die positive Wirkung von Trasylool gegenüber NaCl im Überhitzungsschock bezüglich der Überlebensrate und Überlebenszeit dargestellt werden sollte, konnte uns nicht befriedigen. So führten wir den selben Versuch unter sonst gleichen Bedingungen noch einmal durch, nur betrug diesmal die Dosierung des Trasylool 2 x 200.000 KIE/kg bei intraperitonealer Injektion der Teildosen 5 Minuten vor und 60 Minuten nach der Schocksetzung.

13.1.1. Durchführung des Versuchs

Anzahl der Tiere:	40
Trasyloolgruppe:	21
Kontrollgruppe:	19
Gewicht:	200 ± 5 g
Verbrühdungsdauer:	30 Sekunden
Wassertemperatur:	93° C
Applikationsmenge:	2 x 200.000 KIE/kg
Injektionszeitpunkt:	6 Min. vor und 60 Min. nach Verbrühdung

13.1.2. Ergebnisse

48 Stunden nach der Schocksetzung lebten noch 5 Tiere der Trasyloolgruppe, während das letzte Tier der Kontrollgruppe nach 14 Stunden gestorben war. Die Diagramme von Seite 105 und 106 zeigen recht deutlich das bessere Abschneiden der Trasyloolgruppe.

In den ersten 5 Stunden des Versuchs sterben nur 2 Tiere der Trasyloolgruppe $\hat{=}$ 9,52 %, denen 6 Tiere der Vergleichsgruppe $\hat{=}$ 31,58 % gegenüberstehen. Auch im weiteren Ablauf des Versuchs bleibt die Trasyloolgruppe der NaCl-Versuchsreihe haushoch

überlegen; so sind zu dem Zeitpunkt, als die Kontrollgruppe bereits 100 % Mortalitätsrate zu verzeichnen hat, nämlich nach der 14. Stunde des Versuchs, erst 7 Tiere der Trasylolgruppe $\hat{=}$ 33,33 % gestorben. Weiterhin sinkt die Kurzze der Überlebensrate nur sehr langsam, um im Endeffekt 5 Überlebende zu verzeichnen, was einer Überlebensrate von 23,8 % entspricht.

13.1.3. Statistik

Die statistische Berechnung von Trasylol - NaCl erbrachte einen T-Wert von $T = -3,64$, was bedeutet, daß ein hoch signifikanter Unterschied auf dem 0,5 %-Niveau ($U_{99,9} \% = 3,09$, s. S. 91) zwischen beiden Versuchsreihen zugunsten der Trasylolgruppe besteht.

4. HITZESCHOCKVERSUCH - 27.9.73

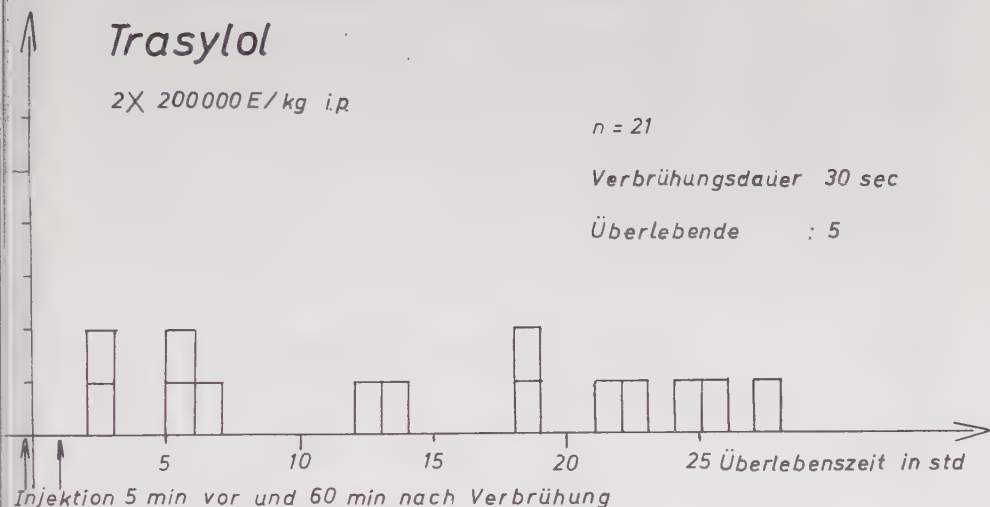
Trasylol

2X 200000 E/kg i.p.

$n = 21$

Verbrühungsdauer 30 sec

Überlebende : 5



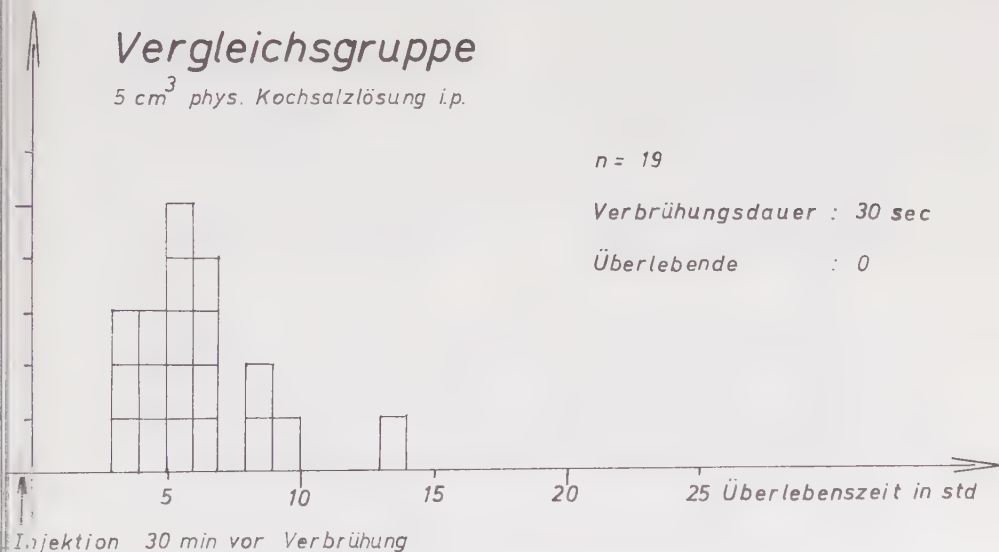
Vergleichsgruppe

5 cm³ phys. Kochsalzlösung i.p.

$n = 19$

Verbrühungsdauer : 30 sec

Überlebende : 0



4. HITZESCHOCKVERSUCH-27.9.73

Überlebensrate in %

----- Trasylol

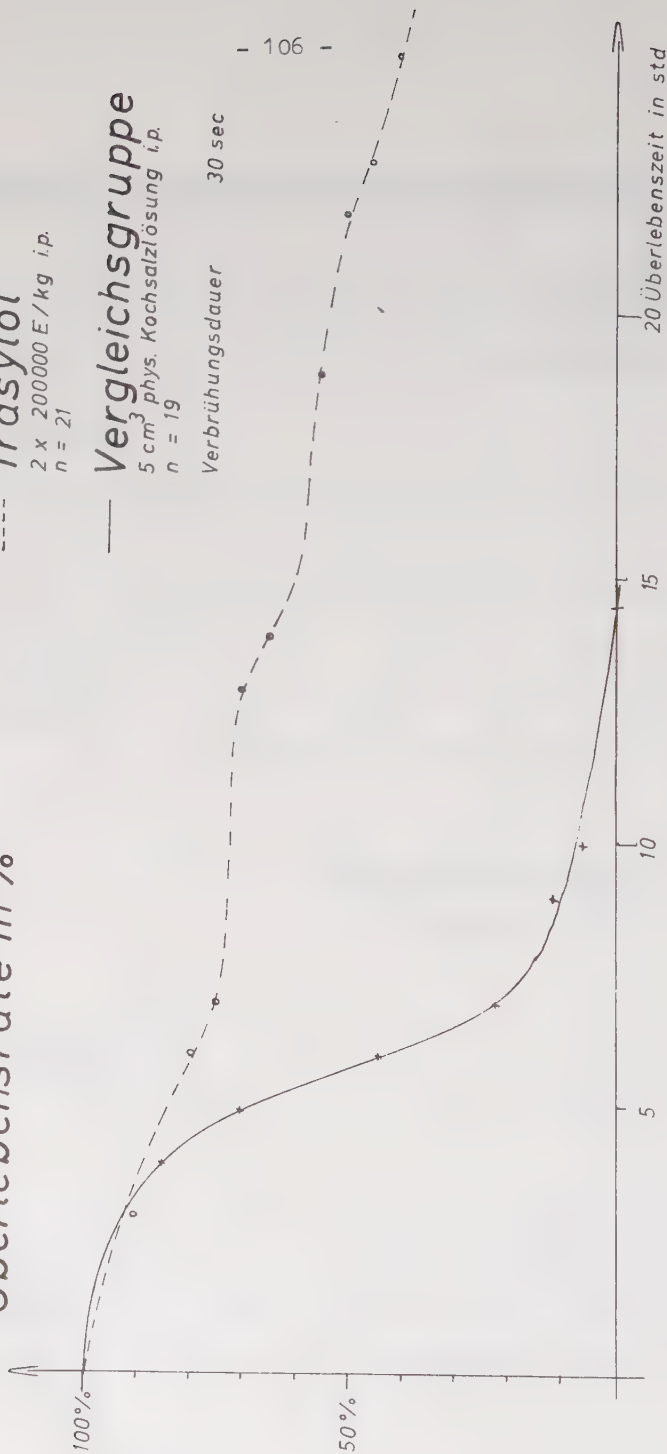
2 x 200000 E/kg i.p.
n = 21

— Vergleichsgruppe

5 cm³ phys. Kochsalzlösung i.p.
n = 19

Verbrühungsdauer 30 sec

- 106 -



14. 5. Hitzeschockversuch

14.1. Acetylsalicylsäure/Trasylol - Trasylol

Da Acetylsalicylsäure im 1. und Trasylol im 4. Versuch bis jetzt, statistisch gesehen, die besten Ergebnisse zu verzeichnen hatte, entschlossen wir uns dazu die beiden Substanzen in einem Versuch zu kombinieren und einer Versuchsgruppe, der nur Trasylol in der bewährten Dosierung verabfolgt wurde, gegenüberzustellen. Wir versprachen uns davon eine Summierung der positiven Eigenschaften beider Substanzen, bzw. eine Verbesserung der Überlebensrate und Überlebenszeit.

14.1.1. Durchführung des Versuchs

Anzahl der Tiere:	30
Trasylol/Acetylsalicyl:	20
Trasylolgruppe:	10
Gewicht:	200 $\pm$ 5 g
Verbrühungsdauer:	30 Sekunden
Wassertemperatur:	93° C

Da wir uns über die Resorptionsquote der Acetylsalicylsäure bei intraperitonealer Applikation nicht sicher waren versuchten wir in diesem Versuch diese Ungewißheit dadurch auszuschließen, daß wir die ASS mittels einer Sonde 30 Minuten vor der Verbrühung in den Magen applizierten. Denn laut KUSCHINSKY und LÜLLMANN (90) geschieht die Resorption der ASS vom Darm schnell und vollständig.

Wir wählten in diesem Versuch eine Dosierung von 100 mg/kg. In derselben Versuchsgruppe applizierten wir 5 Minuten vor und 60 Minuten nach der Verbrühung noch je 200.000 KIE/kg Trasylol; und stellten dieser Gruppe eine reine Trasylolgruppe mit 2 x 200.000 KIE/kg gegenüber.

14.1.2. Ergebnisse

Unsere Erwartungen, die Erhöhung der Überlebensrate betreffend, konnten leider nicht erfüllt werden. So starben in der Versuchsgruppe des Kombinationsversuchs ASS/Trasylool in den ersten 5 Stunden 8 Tiere $\hat{=}$ 40 %, wohingegen in der Kontrollgruppe bis zu dieser Zeit noch alle Tiere lebten. Von der 5. bis 10. Stunde sinkt die Überlebensrate in der Kombinationsgruppe um weitere 45 % - entsprechend 9 verstorbenen Tiere - denen in der Kontrollgruppe im gleichen Zeitraum nur 3 $\hat{=}$ 30 % gegenüberstehen. Auch in der Spätphase des Versuchs von der 15. bis 20. Stunde sterben in der ASS/Trasyloolgruppe noch weitere 2 Tiere $\hat{=}$ 10 %, während die Trasyloolgruppe nach der 10. Stunde überhaupt keine Ausfälle mehr zu verzeichnen hat.

Auf der Suche nach einer Erklärung für das überaus schlechte Abschneiden der Kombinationsgruppe seziierten wir einige verstorbene Tiere und konnten in den Mägen durch die Bank makroskopisch sichtbare Schleimhautläsionen feststellen, die wir auf die lokale Wirkung der ASS zurückführten. Zumal da die Tiere so gut wie nüchtern waren (siehe Versuchsbedingungen), ist es durchaus wahrscheinlich, daß die ASS für die Reizung der Magenschleimhaut verantwortlich ist (90). Dies wiederum gab uns Anlaß zu dem Schluß, daß diese Tatsache wohl der Grund für das frühe Versterben der Ratten und damit für das schlechte Abschneiden der Kontrollgruppe war.

14.1.3. Statistik

Die statistische Berechnung der Versuchsgruppen ASS/Trasylool - Trasylool erbrachte einen T-Wert von $T = +3,99$, was bedeutet, daß die Trasyloolgruppe hoch signifikant besser abgeschnitten hat als die Kombinationsgruppe. Auch der Vergleich der Kombinationsgruppe mit der Kontrollgruppe von Versuch 1-4 ergibt einen T-Wert von $T = -0,18$. D.h. also, daß die Kombinationsgruppe statistisch gesehen auch nicht besser abgeschnitten hat als die Kontrollgruppe.

5. HITZESCHOCKVERSUCH - 30.11.73

Acetylsalicylsäure

100 mg/kg in den Magen mittels Sonde 30 min vor Verbrühung

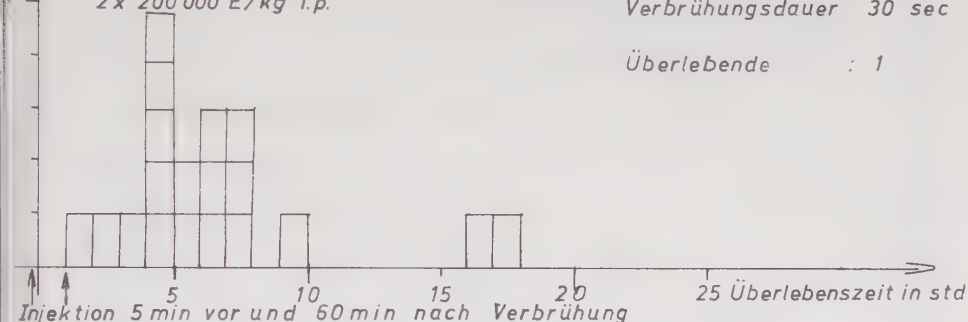
+ Trasylol

2 x 200 000 E/kg i.p.

$n = 20$

Verbrühungsdauer 30 sec

Überlebende : 1



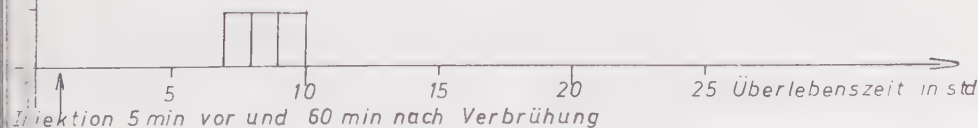
Vergleichsgruppe Trasylol

2 x 200 000 E/kg i.p.

$n = 10$

Verbrühungsdauer 30 sec

Überlebende : 7



5. HITZESCHOCKVERSUCH-30.11.73

Überlebensrate in %

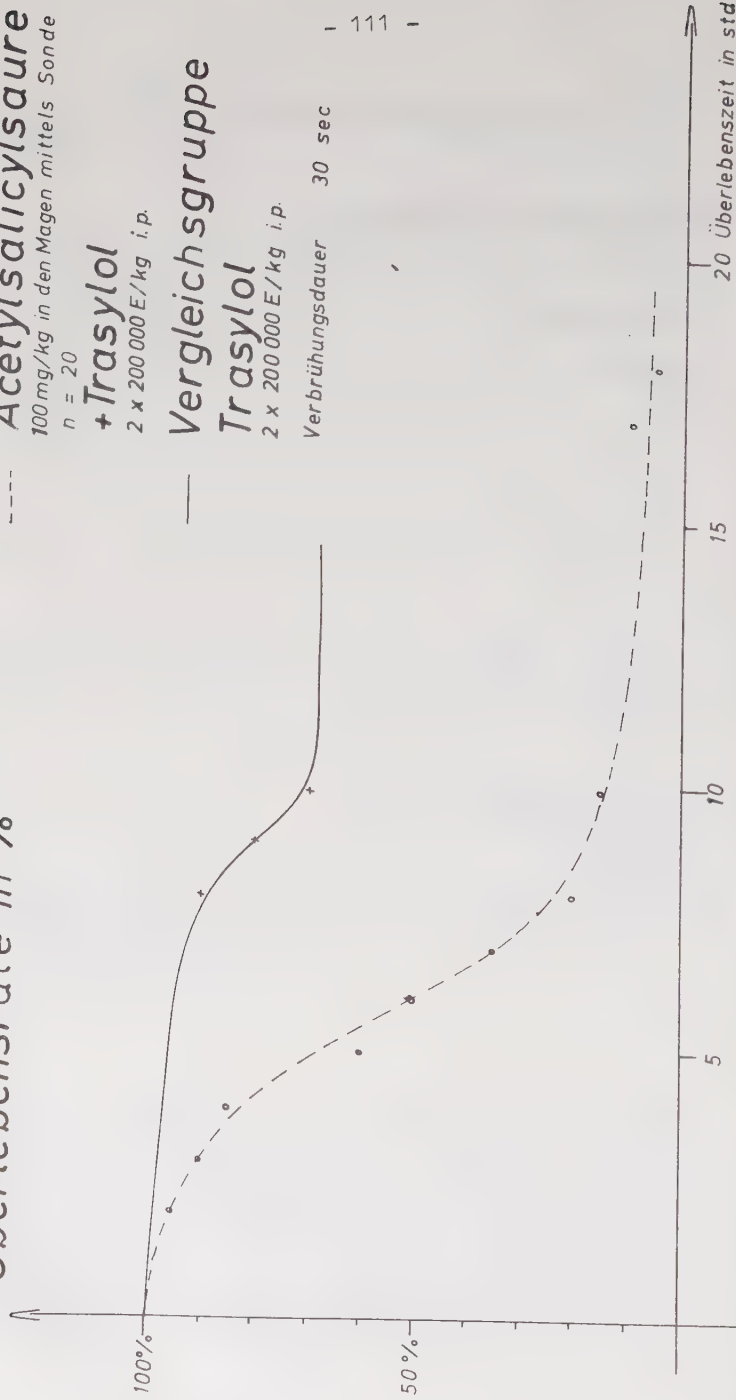
--- Acetylsalicylsäure
100 mg/kg in den Magen mittels Sonde
n = 20

+ Trasylol
2 x 200 000 E/kg i.p.

— Vergleichsgruppe
Trasylol
2 x 200 000 E/kg i.p.

Verbrühdungsdauer 30 sec

- 111 -



15. 6. Hitzeschockversuch

15.1. ASS/Trasylol - Trasylol

Da die Gegenüberstellung ASS/Trasylol - Trasylol im 5. Versuch kein befriedigendes Ergebnis erbrachte, und wir das schlechte Abschneiden der Kombinationsgruppe auf die Applikationsmethode zurückführten, wiederholten wir diesen Versuch noch einmal, lediglich mit dem Unterschied, daß wir die ASS i-p. verabreichten.

15.1.1. Durchführung des Versuchs

Anzahl der Tiere: 40
Kombinationsgruppe: 20
Trasylolgruppe: 20
Gewicht: 200 ± 5 g
Verbrühdungsdauer: 30 Sekunden
Wassertemperatur: 93° C
Applikationsmenge: Komb.gruppe: 50 mg/kg ASS i.p.
+ 2 x 200.000 KIE/kg Tras. i.p.
Trasylolgrp: 2 x 200.000 KIE/kg Tras. i.p.
Injektionszeitpunkt: 5 Min. vor und 60 Min. nach Verbrühdung

15.1.2. Ergebnisse

48 Stunden nach der Schocksetzung lebten in der Kombinationsgruppe noch 2 Tiere $\hat{=}$ 10 % und in der Trasylolgruppe noch 1 $\hat{=}$ 5 %. In den ersten 5 Stunden starben in beiden Versuchsgruppen 3 Tiere $\hat{=}$ 15 %. Danach geschah der große Einbruch der Kombinationsgruppe, denn von der 5. bis 10. Stunde sinkt ihre Überlebensrate um 70 %, entsprechend 14 verstorbener Tiere. Im gleichen Zeitraum sterben in der Trasylolgruppe nur 5 Ratten $\hat{=}$ 25 %. Nach der 10. Stunde stirbt nur noch ein Tier der Kombinationsgruppe und sie verzeichnet damit eine Mortalitätsrate von 90 %. Die Überlebensrate der Trasylolgrup-

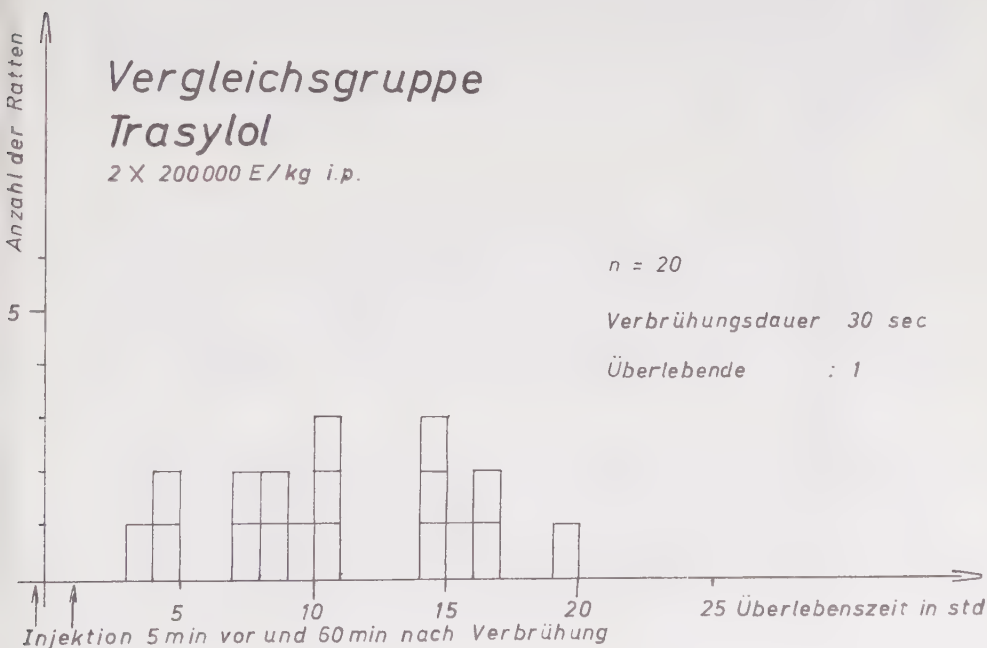
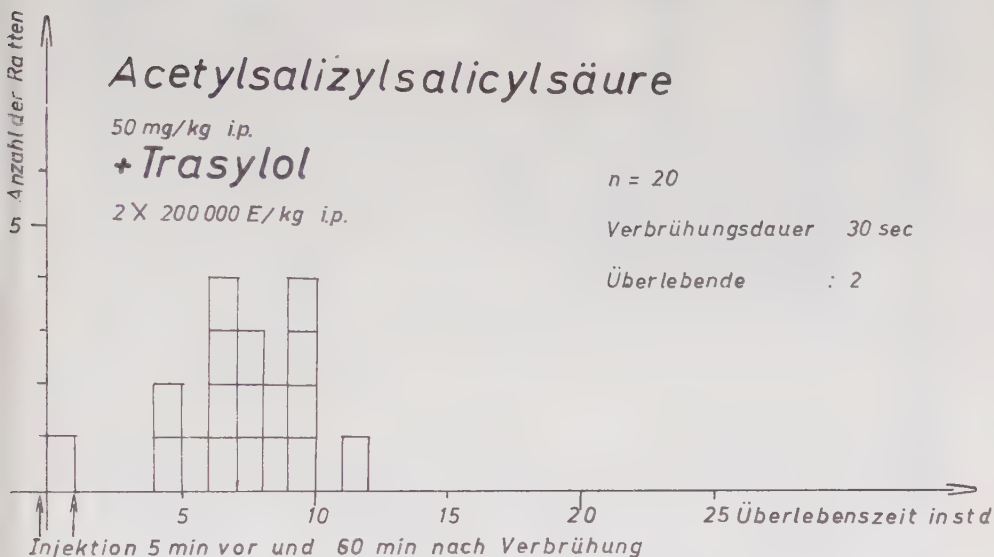
pe sinkt wesentlich langsamer (siehe Diagramm S. 114/115) und zeigt nach 48 Stunden eine Überlebensrate von $95 \% \pm 19$ gestorbener Tiere an.

Das schlechte Ergebnis des Versuches, zumal der Trasylolgruppe konnten wir uns nicht erklären. Auffällig war allerdings, daß die Versuchstiere an diesem Tag äußerst nervös und unruhig erschienen. Sie liefen pausenlos in ihrem Käfig herum, bissen sich gegenseitig und waren äußerst schreckhaft. Sonst saßen sie immer still zusammengedrängt, aufeinanderliegend in einer Ecke des Sammelkäfigs.

15.1.3. Statistik

Die statistische Berechnung von ASS/Trasylol - Trasylol erbrachte einen T-Wert von $T = -2,20$, was in diesem Fall ein signifikant besseres Abschneiden der Trasylolgruppe auf dem 5 %-Niveau bedeutet, da dem Komputers die ASS/Trasylolgruppe als Vergleichsgruppe angegeben wurde.

6. HITZESCHOCKVERSUCH - 10.12.73



6. HITZESCHOCKVERSUCH - 10.12.73

Überlebensrate in %

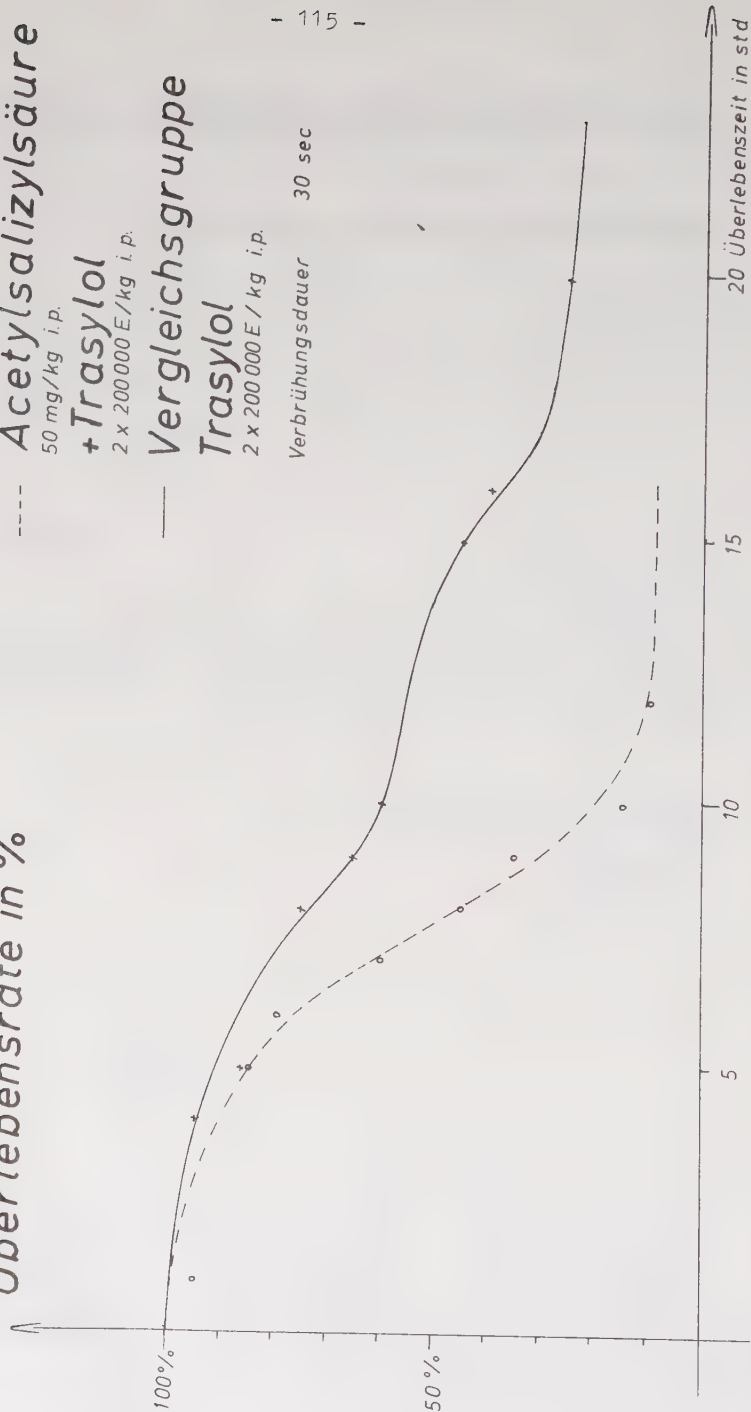
--- Acetylsalizylsäure
50 mg/kg i.p.

+Trasylol
2 x 200 000 E/kg i.p.

— Vergleichsgruppe
Trasylol
2 x 200 000 E/kg i.p.

Verbrühungsdauer 30 sec

- 115 -



Überlebenszeit in std

16. 7. Hitzeschockversuch

16.1. PGF_{2α} - NaCl

In diesem Versuch setzten wir erstmals PGF_{2α} im Tierexperiment gegen die Verbrennungskrankheit ein. D.A. WILLOUGHBY wies in seiner Arbeit nach (183), daß PGF_{2α}, im Gegensatz zu anderen Prostaglandinen, die vasodilatatorisch wirken, wie z. B. PGE₁, die lokale Permeabilitätserhöhung bei thermischem Trauma zu unterdrücken vermag. Ziel unseres Versuchs ist es nun, zu ergründen, ob das nachweislich vasokonstriktorisch wirkende PGF_{2α} (184, 185) auch generell bei Anwendung gegen die Verbrennungskrankheit wirksam ist.

Unsere Überlegung ging davon aus, daß es bei der Verbrennungskrankheit zu umfangreichen Permeabilitätserhöhungen im Kapillarbereich und dadurch zu ausgeprägten Ödemen kommt. Gelingt es nun dieses Phänomen zu unterdrücken, bzw. dessen Intensität durch therapeutische Maßnahmen zu vermindern, ist immerhin die Möglichkeit gegeben, die Auswirkungen der Verbrennungskrankheit positiv zu beeinflussen, was sich in unserem Versuch an verlängerten Überlebenszeiten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe zeigen muß.

D.A. WILLOUGHBY (183) beschreibt in seiner Arbeit einen biphasischen Effekt von PGF_{2α}; und zwar fand er bei Verbrühungsversuchen an der Rattenhaut, daß Dosierungen von PGF_{2α} bis zu 20 µg/kg, die Verminderung der Permeabilitätserhöhung im Verbrühungsareal betreffend, ansteigend bessere Resultate ergaben, wohingegen jegliche Erhöhung der Dosis schlechtere Ergebnisse lieferte.

In Vorversuchen hat sich bei uns gezeigt, daß eine Dosierung von 20 µg/kg PGF_{2α} 5 Minuten vor Verbrühung i.p. verabreicht die günstigsten Resultate ergab. Auch hier ist die Applikationsmethode dadurch begründet, daß durch die i.p.-Injektion

ein Depot gesetzt wird, das der Körper über einen gewissen Zeitraum resorbiert. Dies ist deshalb von Wichtigkeit, da, wie bereits erwähnt (s.S. 26), die Prostaglandine E und F bei einem Durchgang durch die Lunge bis zu 90 % inaktiviert werden, und somit bei einer i.v.-Gabe sehr schnell wirkungslos würden. Die i.p.-Applikation gewährt also über einen gewissen Zeitraum eine stetige Abgabe von $\text{PGF}_{2\alpha}$ in den Organismus, was bei der schrittweisen und durchaus langsamen Entwicklung der Verbrennungskrankheit nach unserer Auffassung von Bedeutung ist.

16.1.1. Durchführung des Versuchs

Die Versuchssubstanz $\text{PGF}_{2\alpha}$ wurde uns von der UPJOHN-Company (Nr. U-14583E) zur Verfügung gestellt.

In diesem Versuch wurden insgesamt 30 Tiere verwendet, wobei die $\text{PGF}_{2\alpha}$ - und die Kontrollgruppe jeweils 15 Tiere aufwies. Ihr Gewicht lag bei 200 ± 5 g. Die Verbrühungszeit betrug 30 Sekunden bei 37°C Wassertemperatur. Sowohl die $\text{PGF}_{2\alpha}$ - wie die NaCl-Lösung wurden intraperitoneal appliziert. Die Applikationsmenge in der Versuchsgruppe betrug $20 \mu\text{g/kg}$, die 5 Minuten vor Setzen des Schocks verabreicht wurden.

16.1.2. Ergebnisse

Innerhalb der ersten 5 Stunden stirbt in der Vergleichsgruppe kein Tier und in der Versuchsgruppe eines $\hat{=}$ 6,6 %. Von der 5. bis zur 10. Stunde sinkt die Überlebensrate in der Versuchsgruppe um 20 % $\hat{=}$ 3 versorbener Tiere, denen in der Kontrollgruppe 6 $\hat{=}$ 40 % gegenüberstehen. Auch von der 10. bis 15. Stunde schneidet die $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Gruppe besser ab: In der Kontrollgruppe sterben in dieser Zeit 5 Tiere $\hat{=}$ 33,3 %, denen lediglich ein Tier in der Versuchsgruppe $\hat{=}$ 6,6% gegenübersteht. Nach der 15. Stunde sterben in der Kontrollgruppe nur noch ein Tier, wohingegen in der $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Gruppe von diesem Zeitpunkt bis zum Versuchsende 5 Ratten sterben. Somit ergibt

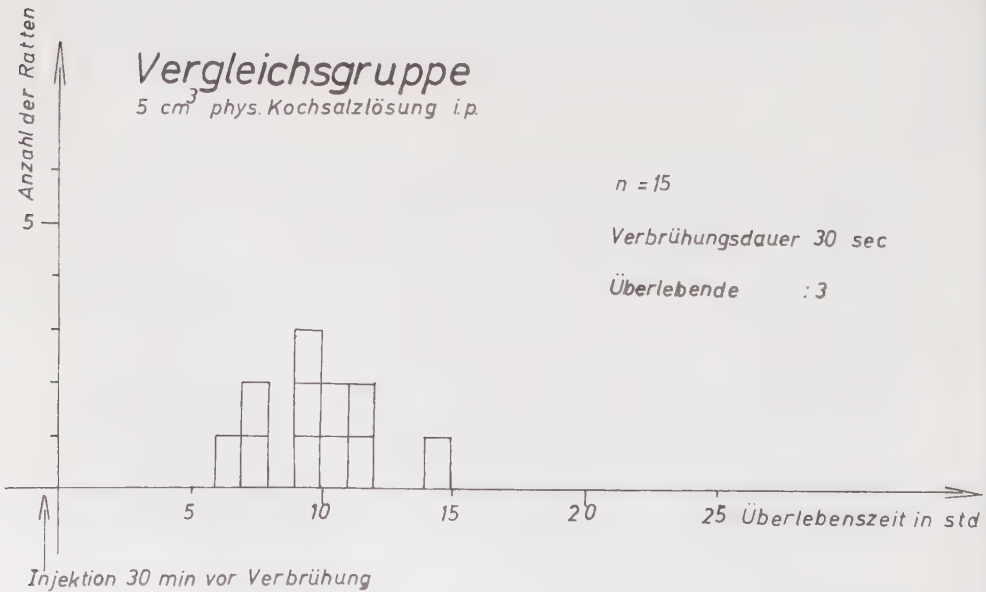
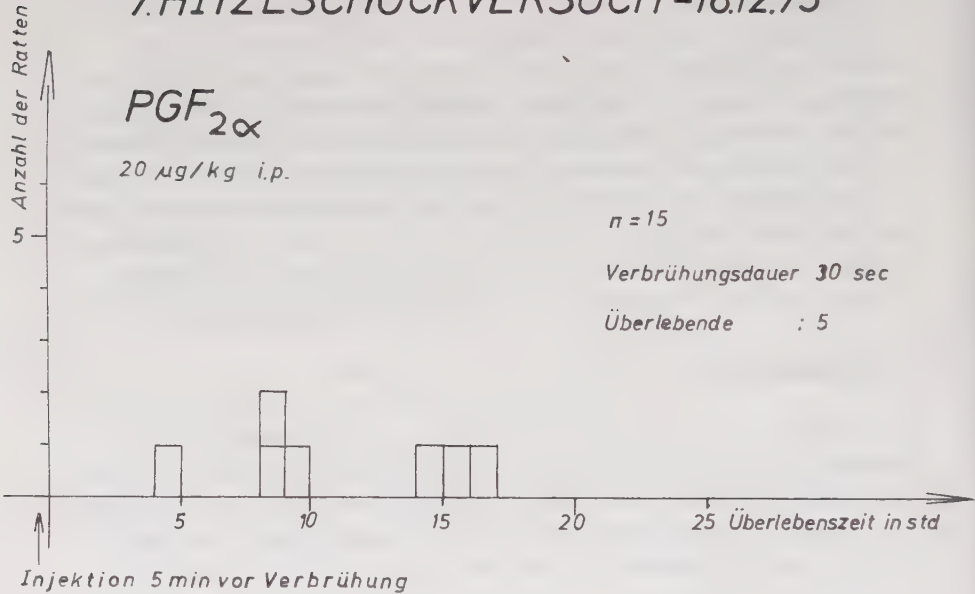
sich in der Versuchsgruppe eine Überlebensrate von $33,3 \% \pm 5$ Tiere, denen 3 Überlebende $\pm 20 \%$ in der Vergleichsgruppe gegenüberstehen.

Es ist auffallend, daß in der Kontrollgruppe bei Weitem die meisten Tiere - 11 von 12 $\pm 73,2 \%$ - zwischen der 6 und 15. Stunde sterben, wohingegen die Überlebensrate in der Versuchsgruppe wesentlich langsamer sinkt; von der 4. bis 17. Stunde sterben hier nur 7 Ratten $\pm 46,6 \%$. Deutlich wird dieser Sachverhalt auch an der Überlebensraten-Kurve (S. 120), wo die $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Kurve nach der 6. Stunde über den gesamten weiteren Versuchsablauf eindeutig über der der Vergleichsgruppe bleibt.

16.1.3. Statistik

Die statistische Berechnung von $\text{PGF}_{2\alpha}$ - NaCl ergab einen T-Wert von $T = -1,31$, dieser Wert drückt zwar keine Signifikanz auf dem 5 %-Niveau aus, der dazu erforderliche Wert läge bei $T = -1,645$, jedoch ist anhand des Versuchsablaufs das deutlich bessere Abschneiden der $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Gruppe klar ersichtlich.

7. HITZESCHOCKVERSUCH - 18.12.73



7. HITZESCHOCKVERSUCH - 18.12.73

Überlebensrate in %

--- PGF_{2α}

20 µg/kg i.p., n = 15

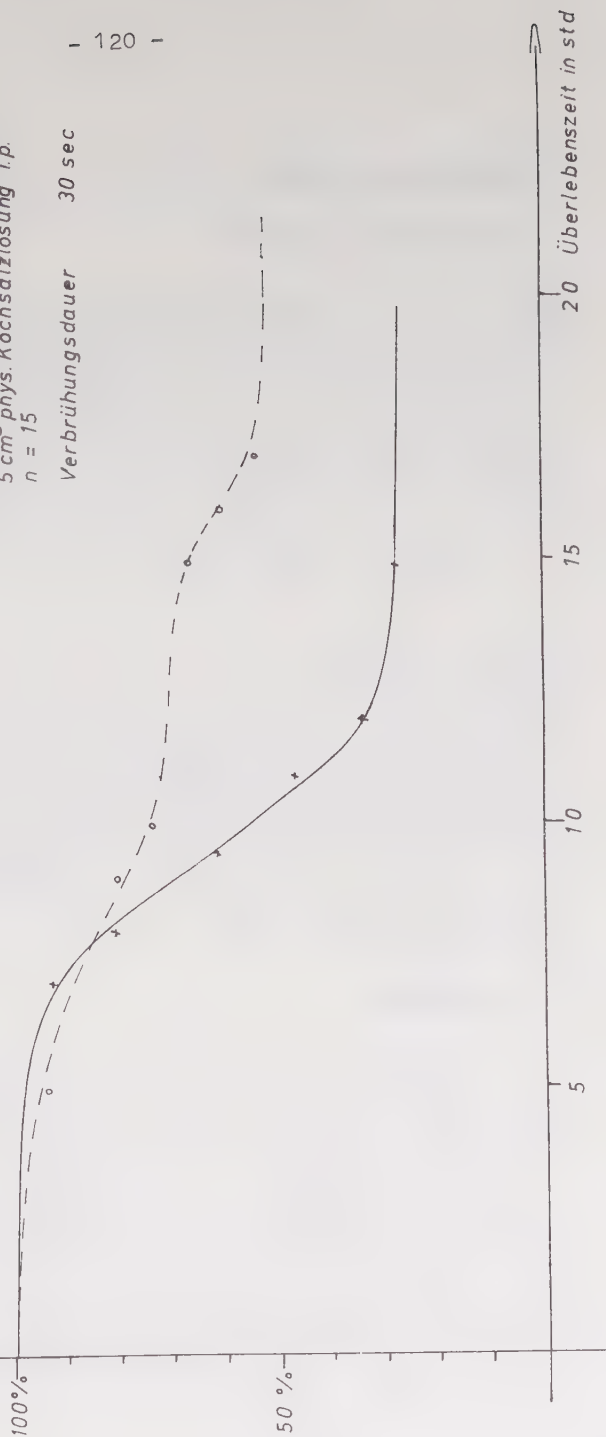
— Vergleichsgruppe

5 cm³ phys. Kochsalzlösung i.p.

n = 15

Verbrühdungsdauer 30 sec

- 120 -



17. 8. Hitzeschockversuch

17.1. ASS/Trasylol - Trasylol

Nach den zum Teil unerklärlichen Fehlschlägen der Versuche 5 und 6, stellten wir in diesem Versuch noch einmal die Kombination von ASS/Trasylol dem Trasylol allein gegenüber. Der große Unterschied zu den beiden anderen Versuchen ist hierbei nun der Umstand, daß wir die injektionsfertige ASS direkt von der Firma BAYER bezogen und wir uns die Lösung nicht wie vorher in der Klinikapotheke zubereiten ließen.

17.1.1. Durchführung des Versuchs

Anzahl der Tiere: 40
Kombinationsgruppe: 20
Trasylolgruppe: 20
Gewicht: 200 ± 5 g
Verbrühungsdauer: 30 Sekunden
Wassertemperatur: 93° C
Applikationsmenge: Komb.grp.: 40 mg/kg ASS (BAYER) i.p.
+ 2 x 200.000 KIE/kg Tras. i.p.
Tras.grp.: 2 x 200.000 KIE/kg Tras. i.p.
Injektionszeitpunkt: 5 Min. vor und 60 Min. nach Verbrühung

17.1.2. Ergebnisse

Nach 48 Stunden leben noch 15 Tiere der Kombinationsgruppe, in der Trasylolgruppe noch 6. 10 Stunden nach der Schocksetzung waren von der Kombinationsgruppe erst 1 Tier $\hat{=}$ 5 %, in der Trasylolgruppe bereits 4 $\hat{=}$ 20 % gestorben. Von der 10 bis zur 15. Stunde stirbt in beiden Gruppen kein Tier, danach wird dann das Abschneiden der Trasylolgruppe deutlich schlechter. Auch in der Zeitspanne von der 15. bis 20. Stunde bleibt die Überlebensrate in der Kombinationsgruppe konstant, d.h. es stirbt kein Tier; während in der Trasylolgruppe 5 Tiere $\hat{=}$ 25 % verenden. Auch im nächsten Teilzeitabschnitt von 5

Stunden ist das Kombinationsergebnis günstiger mit einem verstorbenen Tier $\hat{=}$ 5 %, dem in der Trasylolgruppe 3 $\hat{=}$ 15 % gegenüberstehen.

So präsentiert sich dieser Versuch also als der erfolgreichste dieser Zusammenstellung, was um so wertvoller ist, da es uns gelang, diese Versuchsergebnisse unter gleichen Bedingungen zu reproduzieren. Bemerkenswert ist weiterhin noch die Übereinstimmung des Ergebnisses der Trasylolgruppe mit dem des 4. Hitzeschockversuchs, wo die Mortalitätsrate 76 % betrug, in diesem 70 %. Dies zeigt noch einmal die Reproduzierbarkeit unserer Ergebnisse und damit die Aussagekraft unserer Verbrühungsversuche.

17.1.3. Statistik

Die statistische Berechnung von ASS(BAYER)/Trasylol - Trasylol erbrachte einen T-Wert von $T = -2,88$. Dies bedeutet, daß die Kombinationsgruppe hoch signifikant besser abgeschnitten hat (0,5 %-Niveau) als die Trasylolgruppe. Verglichen mit der Kontrollgruppe der Versuche 1 bis 4 ergäbe sich noch ein weit-aus überwältigenderes Ergebnis zu Gunsten der Kombinationsgruppe ASS(BAYER)/Trasylol.

8. HITZESCHOCKVERSUCH - 18.1.74

Acetylsalizylsäure + Trasylol

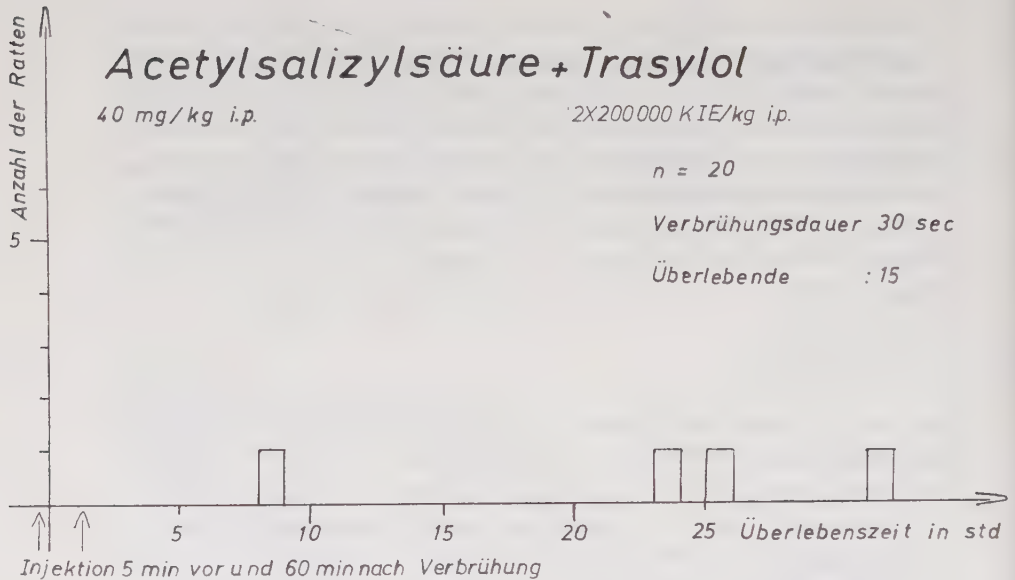
40 mg/kg i.p.

2X200000 KIE/kg i.p.

n = 20

Verbrühungsdauer 30 sec

Überlebende : 15



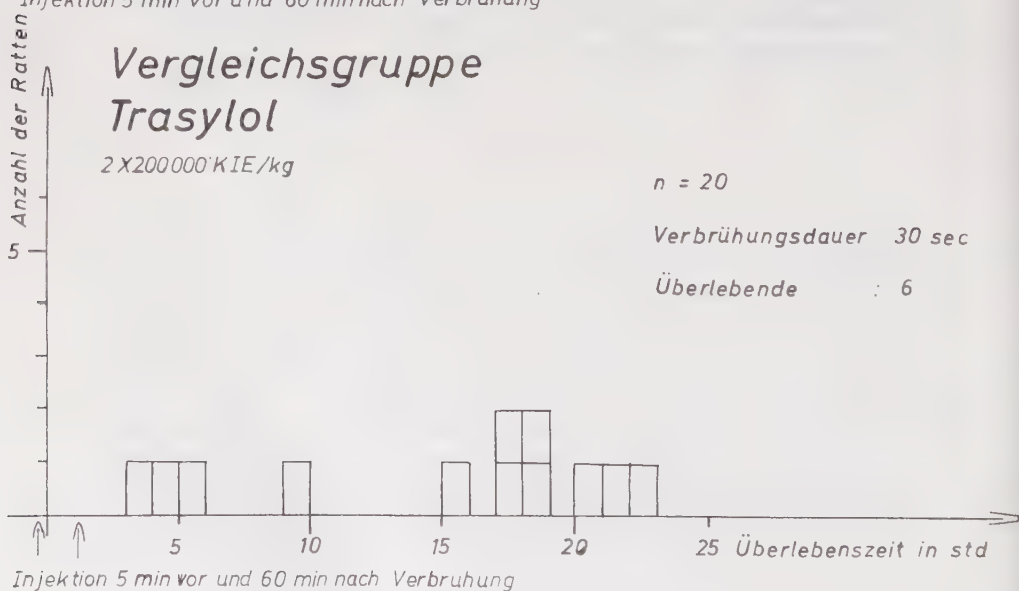
Vergleichsgruppe Trasylol

2X200000 KIE/kg

n = 20

Verbrühungsdauer 30 sec

Überlebende : 6



8. HITZESCHOCKVERSUCH - 18.1.74

Trasylol

2 x 200 000 KIE/kg i.p.

+

Acetylsalizylsäure

40 mg/kg i.p.

n = 20

Vergleichsgruppe

Trasylol

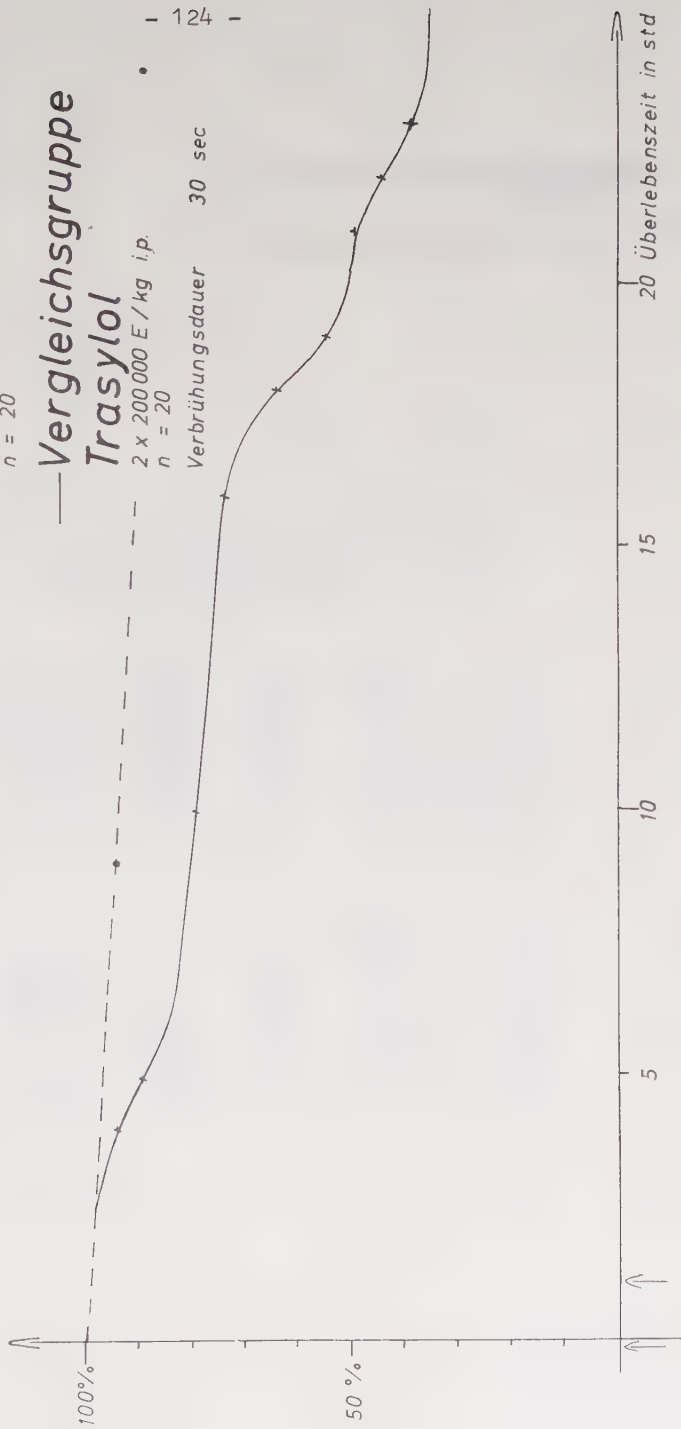
2 x 200 000 E/kg i.p.

n = 20

Verbrühungsdauer 30 sec

- 124 -

Überlebensrate in %

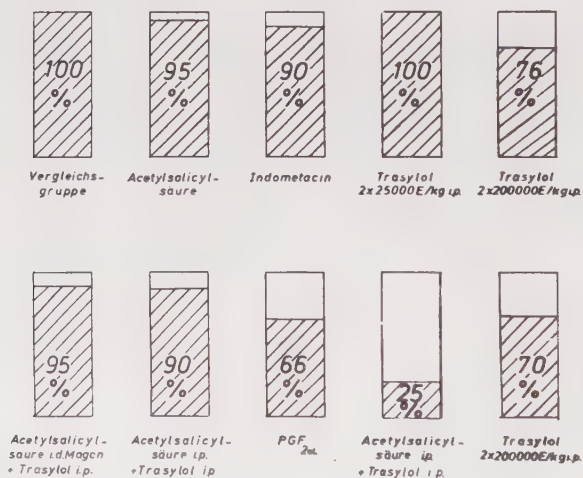


Injektion 5 min vor und 60 min nach Verbrühung

18. Zusammenstellung der Ergebnisse

18.1. Die Mortalitätsraten im Vergleich

DIE MORTALITÄT IM VERGLEICH ZU DER VERGLEICHSGRUPPE $\approx 100\%$



18.2. T-Werte

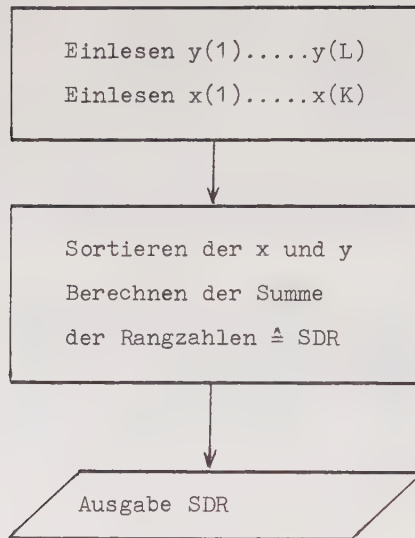
Vers. Nr.	Substanzen		U _c *	Sicherheits- wahrsch.		
				95%	99%	99,5%
1	18.7.	ASS - NaCl ¹⁾	-1,17			
2	25.7.	Indometacin - NaCl ¹⁾	-0,12			
3	14.9.	Trasylol - NaCl ¹⁾	+1,53			
4	27.9.	Trasylol - NaCl ¹⁾	-3,64	x	x	x
5	30.11.	ASS/Trasylol - Trasylol ²⁾	+3,99			
6	10.12.	Trasylol - ASS/Trasylol ²⁾	-2,20	x		
7	18.12.	PGF _{2α} - NaCl ²⁾	-1,31	(x)		
8	18.1.	ASS/Trasylol - Trasylol ²⁾	-2,88	x	x	x

1) NaCl-Vergleichsgruppe von 7.5.

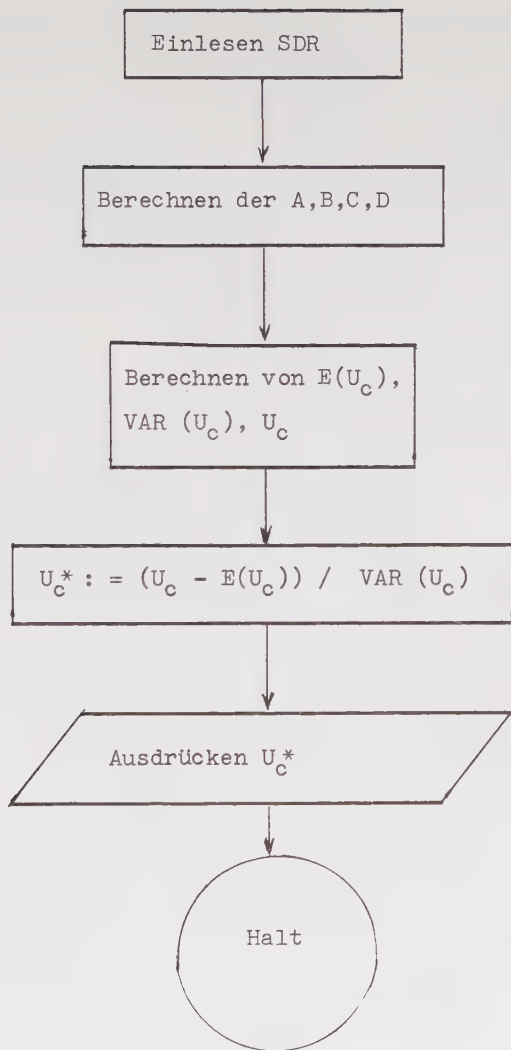
2) Vergleichsgruppe vom jeweiligen Versuchstag

18.3. Ablaufdiagramme

1. SDR-Programm



2. U_C^* -Programm



18.4. Computerausdrucke

[illegible]

PROGRAMM ZUR BERECHNUNG VON SDR

0089-G452F3-A73-B4UE2

SEITE 1

21.03.79

INF-MUENCHEN TR440 151030

```

00RPRCTCKOLL
1 ZUSTAND = EINIKOEIN
00RPRCTCKOLL
1 ZUSTAND = EINIKOEIN
00RECHNE
1 QUELLE = G452F3RATZ
2 PROGRAMM = STD4P
3 SPRACHE = ALG60

```

PROGRAMM ZUR BERECHNUNG VON U_G^*

START PSALGULCOMP (33,01)
MC STDHP WURDE ERSETZT
MONTAGEOBJEKT STDHP WURDE ERZEUGT

```

000010  BEGIN'
000020  'INTEGER M;
000030  'FOR I:=1 STEP 1 UNTIL 12 DO
000040  'BEGIN
000050  '  'TEJER A1, L, R, M;
000060  '  'ZAL SDR A1, B, C, D, E, VAK M, C, U;
000070  '  'D( C1, R1, R2, S1 );
000080  '  R:=R+P;
000090  '  Δ:=(M-1)/(3*(K+R-1));
000100  '  B:=(C-L-R)/(2*(K-L+M+1))*R/(K+R-2)+R*(R-1)/(K+L+M-1)/(K+R-2/(K+K-3));
000110  '  Δ:=B*(K+R-1)/(K+P-1);
000120  '  C:=K-L+Δ*(R+(2*(K-L+R)/(K+R-1)));
000130  '  C:=(C-B*(R-1)/(K+L-1))/(K+R-1)*(K+R-1)/(K+R-1);
000140  '  C:=K-L+Δ*(R+(2*(K+R-1)/(K+R-1)));
000150  '  D:=(K+R)/(K+R-1)/(K+P-1);
000160  '  E:=(C+(K+R-1)/(K+R-1))/(2*(K+R)/(K+R-1));
000170  '  'AR:=(K+L+M)/(K-L+R)/(A+B+C)/(K+R);
000180  '  'J:=(L*(2*(K+L)/(L+1))/2-SDR;
000190  '  'UC-E/SQR(VAR);
000200  '  'F(L);
000210  '  'D(L, B, 100, 'TEJER GOFSE', 98, J);
000220  '  'EID;
000230  'END
000240  END PRCTKOLL

```

ENDE PSZALGOLCUMP (33.01) 0.77

START PSLMD' TSEG 4 (17.04)

ELDE PSEUDOTSUGA 17.09. 1.89

START STDHP

TESTGRÖSSE:	-2.197969139361+C00	ANZEHN1002
TESTGRÖSSE:	-1.583788842251+C00	
TESTGRÖSSE:	-2.340040485491+C00	
TESTGRÖSSE:	-1.166049335501+C00	
TESTGRÖSSE:	-1.240933143351-D01	

0089=6452F3-A75-BAUER

SEITE 2

21.03.79 INF=HUENC

TESTGRÖSSE:	1.528871734161+C00
TESTGRÖSSE:	-3.636677865351+C00
TESTGRÖSSE:	3.986430537471+C00
TESTGRÖSSE:	-1.826342332721-C01
TESTGRÖSSE:	-1.307610419581+C00
TESTGRÖSSE:	-2.881191886441+C00
TESTGRÖSSE:	-1.860218271341+C00

ENDE STDHP 0.38

19. Diskussion

19.1. 1. Hitzeschockversuch ASS - NaCl

In diesem Versuch erprobten wir erstmals die Acetylsalicylsäure im Tierexperiment gegen die Verbrennungskrankheit. Die Testsubstanz ließen wir in der Klinikapotheke für i.p.-Anwendung zubereiten. Leider gelang es uns nicht, die Sterberate, die bei 95 % lag, gegenüber der Kontrollgruppe signifikant zu senken. Dies mag einerseits an der "selbst hergestellten" Substanz liegen, denn wie später in Versuch 8 noch gezeigt werden wird, hatte die von der Firma BAYER bezogene ASS eine wesentlich bessere Wirkung, oder andererseits auch an den Versuchsbedingungen. Denn die mit der doppelten Dosis von 100 mg/kg behandelten 5 Tiere starben allesamt innerhalb der ersten 4,5 Stunden, wobei schon die Kontrollgruppe eine mittlere Überlebenszeit von 6,5 Stunden aufweist; so daß dieser Umstand das Gesamtergebnis - Überlebensrate von 5 % und ein T-Wert von $T = -1,17$ - verständlicherweise negativ beeinflusst.

19.2. 2. Hitzeschockversuch Indometacin - NaCl

Aufgrund der Tatsache, daß Indometacin die Prostaglandinsynthese zu blockieren vermag (47, 48, 49) und die Prostaglandine im Schockgeschehen der Verbrennungskrankheit eine zentrale pathophysiologische Rolle einnehmen, sahen wir uns veranlaßt zu erproben, inwieweit Indometacin die Verbrennungskrankheit günstig zu beeinflussen vermag. Wir erreichten zwar in unserem 2. Verbrühungsschockversuch eine Senkung der Mortalitätsrate auf 90 %, jedoch konnten wir auch nach mehrmaligem Wiederholen des Versuchs unter geänderten Bedingungen kein günstigeres Ergebnis erlangen. D.h. also, daß Indometacin kein signifikant besseres Resultat als die Kontrollgruppe brachte.

Nach diesen beiden wenig zufriedenstellenden Ergebnissen der Versuche 1 und 2, entschlossen wir uns zu versuchen, mittels Kombinationsversuchen die Reaktionskaskade im Schockgeschehen nicht nur an einer Stelle, sondern an mehreren zu unterbrechen, was in den Versuchen 5, 6 und 8 praktiziert wurde.

19.3. 3. und 4. Hitzeschockversuch Trasylol - NaCl

Der 3. Hitzeschockversuch diente praktisch noch der Ermittlung der richtigen Dosierung für Trasylol und soll in diesem Zusammenhang zeigen, von welcher enormen Wichtigkeit gerade für Trasylol die hohe Dosierung bei der therapeutischen Beeinflussung der Verbrennungskrankheit ist.

Im 4. Versuch konnten wir dann endlich zu dem von uns erhofften Ergebnis gelangen, was wir mit einer Dosierung von 2 x 200.000 E/kg i.p., 5 Minuten vor und 60 Minuten nach Verbrennung verabreicht, erreichten.

Das Ergebnis dieses Versuches zeigt also, daß der Einsatz von Proteinaseinhibitoren im Schockgeschehen von großer Bedeutung ist. Dies hat gegenüber der bisher geübten Therapie - die mit Volumenmangelerersatz, O₂-Versorgung, Kreislaufstabilisierung und Antibiotikagabe die Symptome der Verbrennungskrankheit bekämpfte - den Vorteil, daß mit dem Eingriff ins Enzymgeschehen praktisch eine kausale Therapie betrieben wird.

So sind auch die Ergebnisse mit einer Senkung der Mortalitätsrate auf 76 % und einem T-Wert gegenüber der Kontrollgruppe von T = -3,64 recht eindrucksvoll; denn dies bekundet eine Signifikanz auf dem 0,1 %-Niveau.

Die meisten Tiere der Kontrollgruppe sterben zwischen der 3. und 7. Stunde, nämlich 16 ± 84 %, wohingegen die Sterbefrequenz der Trasylolgruppe über die ersten 30 Stunden des

Versuchs fast konstant bleibt; in Zeitabschnitten von 5 Std. sterben gleichmäßig 2 bis 3 Tiere, wobei am Versuchsende die Trasylolgruppe 5 Überlebende zu verzeichnen hat.

Es ist uns also gelungen, die kritische Zeit, die anhand etlicher Vorversuche ermittelt, unter unseren Versuchsbedingungen bei der 4. und 5. Stunde nach Setzen des Schocks lag, mittels Trasylol zu überbrücken, und immerhin 26 % $\pm$ 5 Ratten am Leben zu halten.

19.4. 5., 6. und 8. Hitzeschockversuch Trasylol/ASS - Trasylol

Da es sich nun im Versuch 4 deutlich gezeigt hat, daß der Proteinaseinhibitor Trasylol eine eindeutig positive Auswirkung auf die Verbrennungskrankheit hat, und auch Acetylsalicylsäure im 1. Versuch einen gewissen, wenn auch nicht eindeutig signifikanten Effekt aufweist, entschlossen wir uns zu einer Kombination beider Präparate in einem Versuch, um sie der bisher wirksamsten Substanz Trasylol als Vergleichsgruppe gegenüberzustellen. Unser Entschluß wurde noch von der Überlegung unterstützt, daß eine Kombination dieser beiden Substanzen, die Möglichkeit auf zwei unterschiedlichen Wegen der Verbrennungskrankheit zu begegnen in sich birgt. Trasylol ist ein Proteinaseinhibitor und hat, um es noch einmal zusammenzufassen, folgendes Wirkspektrum; es wirkt:

- antifibrinolytisch (plasminhemmend),
- permeabilitätssenkend (kininhemmend),
- zirkulationsfördernd,
- antithromboplastisch und
- hohe Lipidwerte senkend.

Von Bedeutung ist dabei, daß Trasylol einen reversiblen Enzym-Inhibitor-Komplex bildet (s.S. 13, u. Lit. Nr. 43) und

die proteolytischen Enzyme nicht total blockiert, sondern eher einem Puffersystem zu vergleichen ist. Trasylol dämpft damit praktisch die proteolytischen Aktivitäten. ASS nun ihrerseits wirkt erstens der Prostaglandinsynthese entgegen und damit einer im Rahmen der Verbrennungskrankheit auftretenden Permeabilitätssteigerung in den Kapillaren und Venolen. Diese Permeabilitätssteigerung hat eine enorme Flüssigkeitsverschiebung im Kreislauf - Flüssigkeitsverlust bis zu 4 Litern innerhalb kürzester Zeit auch in nicht verbrannten Körperpartien - und Ödembildungen lokalen sowie generalisierten Ausmaßes zur Folge.

Zum anderen wirkt ASS der Thrombozytenaggregation entgegen. Eine Thrombose - und damit auch jede Mikrothrombose - setzt mit der Haftung und Aggregation von Blutplättchen an der geschädigten Gefäßwand ein. ASS blockiert nun diese Thrombozytenaggregation und verhindert - oder schwächt - damit die Auswirkungen einer Verbrauchskoagulopathie, einer DIC (s. S. 64 ff). Im normalen Schockgeschehen bilden die Aggregate in der Strombahn Hindernisse und sind somit Ursache für Mikrozirkulationsstörungen. Der anschließend einsetzende Thrombozytenzerfall wirkt auslösend für die nachfolgende Verbrauchskoagulopathie. Unter der aggregationshemmenden Wirkung der ASS soll also nach unserer Überlegung eine Hyperkoagulabilität und eine sich anschließende intravasale Gerinnung verhindert werden.

Trasylol und ASS greifen also in unterschiedlichen Phasen in den Pathomechanismus der Verbrennungskrankheit ein. Falls man nun beide Substanzen zusammen verabreicht, könnten sich die positiven Wirkungen im Hinblick auf die Verbrennungskrankheit addieren. Wir erwarteten also bei den Kombinationsversuchen 5, 6 und 8, daß mehr Tiere, als in den Versuchen 1 und 4 überlebten, in denen die Substanzen jeweils einzeln getestet wurden. Der Kombinationsgruppe stellten wir einen parallel laufenden Versuch mit Trasylol (2 x 200.000 E/kg) gegenüber

Die Versuche 5 und 6 konnten unsere Erwartungen nicht erfüllen. Dies läßt sich aber, wie in den einzelnen Versuchsauswertungen bereits angesprochen, auf jeweils andere Umstände zurückführen.

Im Versuch 5 wirkt die oral verabreichte ASS wohl eher negativ auf das Allgemeinbefinden der Versuchstiere, als sie vor den Auswirkungen einer Verbrennungskrankheit zu schützen. Dies zeigten die ansezierten, im Laufe des Versuchs gestorbenen, Tiere vorgefundenen Magenulzerationen deutlich an.

Im 6. Hitzeschockversuch waren schon die äußeren Versuchsbedingungen nicht mit denen der anderen Versuche vergleichbar. Die Tiere verhielten sich an diesem Tag dermaßen aggressiv und nervös, daß uns die bis dahin doch schon zur Routine gewordenen Versuchsvorbereitungen, was das Anästhesieren der Ratten betraf, zum ersten Male Schwierigkeiten bereitete. Die instabile Reaktionslage der Tiere drückte sich dann auch in dem unerwartet schlechten Ergebnis aus. Begründet sahen wir diesen Umstand darin, daß es an diesem Tage recht schwül und drückend, für diese Jahreszeit viel zu warm war.

Im 8. Versuch gelang uns dann endlich das erwartete Ergebnis zu erlangen. Dies lag erstens an den normalen Versuchsbedingungen und zweitens an dem Umstand, daß die hier benutzte ASS injektionsfertig von der Fa. BAYER bezogen, und im Gegensatz zu den vorherigen Versuchen nicht in der Klinikapotheke zubereitet wurde.

So erscheint das Ergebnis mit einer Überlebensrate von 75 % und einem T-Wert von $T = -2,88$ gegenüber Trasyolol (!) - mit einer Überlebensrate von 30 % - auch recht eindrucksvoll (0,5 %-Niveau).

Es hat sich also gezeigt, daß unsere theoretische Überlegung, die Reaktionskaskade an zwei Punkten zu unterbrechen, von praktischer Bedeutung ist. Mit diesem "Vielpunktangriff"

ist die Verbrennungskrankheit wesentlich besser zu beherrschen, als mit der Therapie eines einzelnen Medikamentes.

19.5. 7. Hitzeschockversuch $\text{PGF}_{2\alpha}$ - NaCl

In diesem Versuch setzten wir das Prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ gegen die Auswirkungen der Verbrennungskrankheit ein. WILLOUGHBY zeigte in seiner Arbeit (183), daß $\text{PGF}_{2\alpha}$ nachweislich, aufgrund seiner permeabilitätssenkenden Wirkung, das mittels Verbrühung hervorgerufene Ödem in der Rattenhaut bis zu 90 % zu reduzieren vermag. Aufgrund dieser umfangreichen Untersuchung entschlossen wir uns, diese Substanz mit in unsere Versuchsreihe aufzunehmen, da es - wie vorher beschrieben - bei der Verbrennungskrankheit zu ausgedehnten Flüssigkeitsverschiebungen kommt, deren Ursache in massiv auftretenden Permeabilitätssteigerungen im Kapillarbereich zu suchen ist. Gelingt es nun mit therapeutischen Mitteln, diesem ungeheuren Verlust an Flüssigkeit und Eiweißstoffen erfolgreich zu begegnen, sollte es möglich sein, den Auswirkungen der Verbrennungskrankheit entgegenzutreten und das Entstehen eines Ödems zu verhindern.

In diesem Versuch gelang es uns leider nicht, die Sterberate im Vergleich zu der parallel durchgeführten Kontrollgruppe (5 ml NaCl 5 Min vor Verbrühung i.p.) zu senken - 66 % im $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Versuch gegenüber 80 % in der Kontrollgruppe - auch ergab sich in der statistischen Berechnung kein signifikanter Unterschied mit einem T-Wert von $T = -1,31$. Die gewählte Dosierung für $\text{PGF}_{2\alpha}$ betrug in Übereinstimmung mit der von WILLOUGHBY angegebenen Stoffmenge und unseren eigenen Ergebnissen - gewonnen aus Vorversuchen - 20 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht, wobei wir diese Menge i.p. verabreichten, um so eine Depotwirkung zu erzielen, damit ein gewisser Wirkspiegel über eine längere Zeit gewährleistet ist.

Leider konnten die theoretischen Überlegungen durch die praktische Ausführung nicht bestätigt werden, so daß wir zu dem Ergebnis kamen, daß $\text{PGF}_{2\alpha}$ im Einsatz gegen die Verbrennungs-

krankheit unwirksam ist.

Es ist jedoch unserer Meinung nach in diesem Zusammenhang noch nicht die letzte Erkenntnis gewonnen. Es bleibt zu ergründen, ob nicht bei anderer Applikationsart, Applikationszeitpunkt und dann vielleicht auch anderer Dosierung doch ein besseres Ergebnis zu erzielen ist. Wir stellten nur Versuche mit unterschiedlichen Dosierungen an, wobei der günstigste hier in dieser Arbeit erscheint. Es ist also durchaus möglich, daß bei Änderung der anderen Versuchsbedingungen ein besseres Ergebnis zu erzielen ist.

20. Zusammenfassende Diskussion

In den oben beschriebenen Versuchen ist eine spezifische Hemmwirkung von Trasylol, ASS und mit Einschränkungen auch von $\text{PGF}_{2\alpha}$ auf die pathophysiologischen Vorgänge der Verbrennungskrankheit und des mit ihr vergesellschafteten Schocks nachgewiesen worden. Anhand unserer Ergebnisse wird klar, daß es gelingt, auf therapeutischem Wege den Reaktionsmechanismus des Schocks an verschiedenen Stellen zu unterbrechen und es somit möglich ist, der Verbrennungskrankheit auf dem Wege der kausalen Therapie erfolgreich gegenüberzutreten.

Die Trasylolversuche sind ein indirekter Beweis dafür, daß dem Kallikrein-Kinin-System im Pathomechanismus des Schocks eine besonders wichtige Rolle zukommt, da der Proteinaseinhibitor nachweislich hemmend auf dieses System wirkt. Dies zeigt sich eindeutig an der verlängerten Überlebenszeit, der gesenkten Sterberate und einem T-Wert gegenüber der gleichzeitig durchgeführten Kontrollgruppe von $T = -3,64$ (4. Hitzeschockversuch), was einer Signifikanz auf dem 0,1 %-Niveau entspricht und somit einen hohen statistischen Aussagewert besitzt. Dieses Ergebnis ist umso wertvoller und aussagekräftiger, da wir erstens gegenüber anderen Forschergruppen mit größeren Zahlen arbeiteten - bei uns lag die Zahl der Versuchstiere nie unter

n = 15, wohingegen in der Literatur die meisten Angaben bei n = 6 liegen - und zweitens wurden unsere Versuche nach einer neueren statistischen Methode mittels Computer ausgewertet. Auf diesem Wege ist es uns gelungen, Fehlerquellen bei der Auswertung der Versuchsergebnisse weitgehendst auszuschalten, so daß unseren Resultaten ein hoher Aussagewert zukommt.

Deshalb ist es für uns umso verwunderlicher, daß es immer noch nicht möglich ist, von Seiten der Kliniken wenigstens einmal den Versuch zu machen, diese Erkenntnisse, die von uns nicht neu sind sondern neu belegt und eindeutiger bewiesen, in der Praxis auszunutzen und wirklich einmal der Verbrennungskrankheit mit der notwendigen hohen Dosierung von Trasylol gegenüberzutreten.

Die zweite von uns erfolgreich benutzte Substanz war Acetylsalicylsäure: sie brachte in Kombination mit Trasylol das weitaus beste Ergebnis unserer Versuchsreihe. Mit einer Überlebensrate von 75 % (!), von 20 Tieren starben lediglich 5, und einem T-Wert gegenüber einem parallel durchgeführten Trasylolversuch von $t = -2,88$, wobei hier schon die Überlebensrate 30 % betrug - 6 Ratten von 20 überlebten - präsentiert sich dieses Resultat sehr eindrucksvoll. Dieser Kombinationsversuch zeigt also, daß es zwar gut ist, dem Schockgeschehen mit dem Proteinaseinhibitor Trasylol zu begegnen, jedoch scheint es besser, noch diesen weiteren Hemmstoff-ASS - gegen die Verbrennungskrankheit einzusetzen.

Es hat sich also unsere theoretische Überlegung bestätigt, ausgehend von neuesten pathophysiologischen Grundlagen, die den Zusammenhang zwischen dem Kallikrein-Kinin-System und der Prostaglandinsynthese aufzeigen (s.S. 33 ff), daß es bei der Bekämpfung der Verbrennungskrankheit und deren Symptome von größter Wichtigkeit ist die Bildung der Prostaglandine zu unterbinden. Denn sie sind wesentlich an der Ödembildung und dem generalisierten Flüssigkeitsverlust be-

teilt und spielen somit eine zentrale Rolle im Geschehen der Verbrennungskrankheit. Anders läßt sich unserer Meinung nach dieser potenzierende Effekt des Kombinationsversuchs Trasylol/ASS nicht deuten: ASS allein wirkt kaum auf Überlebensrate und -zeit ein, die Kombination mit Trasylol hingegen zeigt das schon angesprochene überraschend gute Ergebnis

Die ASS und aspirinähnliche Substanzen wirken dabei nun nicht nur hemmend auf die Prostaglandinsynthese, sondern auch noch zusätzlich der Thrombozytenaggregation entgegen und verhindern somit die Bildung intravasaler Mikrothromben. Mit anderen Worten, die Ausbildung einer DIC (dissminated intravascular coagulation) wird verhindert oder zumindest erschwert und damit wird einem zweiten Glied der Reaktionskaskade im Schockgeschehen begegnet. So zeigte sich in unseren Versuchen dieser "Vielpunktangriff" von größter Bedeutung und kann als Hauptergebnis dieser Arbeit angesehen werden.

Der Einsatz von Indometacin war im Rahmen unserer Versuche nicht erfolgreich, wobei zu ergänzen bleibt, ob nicht auch diese Substanz in Kombination mit Trasylol ein ähnlich gutes Ergebnis liefert, wie die doch wirkungsverwandte ASS.

Die letzte von uns untersuchte Substanz war $\text{PGF}_{2\alpha}$. Es gelang uns zwar nicht gegenüber der Kontrollgruppe die Sterberate signifikant zu senken ($T = -1,31$), jedoch sind wir der Meinung, daß bei Änderung der äußeren Versuchsbedingungen, der Applikationsart, Applikationszeit und vielleicht auch in Kombination mit diesen beiden Punkten der Dosis ein günstigeres Ergebnis erzielt werden kann. Dies ist um so wahrscheinlicher, da die Erforschung der Prostaglandine erst in den Anfängen steckt und noch nicht genügend geklärt ist, unter welchen Bedingungen sie wann und wie genau reagieren. Unsere Versuche dienten der Erforschung der günstigsten Applikationsmenge, so daß bei Änderung der anderen oben angesprochenen Versuchsbedingungen durchaus die Möglichkeit besteht, ein besseres Resultat zu erzielen.

Unser Bestreben ging dahin, die nachgewiesenen permeabilitäts-senkende Wirkung von $\text{PGF}_{2\alpha}$ im Verbrennungsschock auszunutzen. Zu welchen anderen Reaktionen diese Substanz dann aber möglicherweise außerdem noch beigetragen hat, ist zu diesem Zeitpunkt noch nicht zu übersehen. Es scheint so, wie der heutige Stand der bestehenden Untersuchungen aussieht, daß es noch einiges in Zusammenhang mit dieser Stoffgruppe zu erforschen gibt. Eine der neuesten Erkenntnisse ist ihre Interaktion mit dem Kallikrein-Kinin-System, was schon lange vermutet, aber erst jetzt in einer Arbeit von VANE (194) belegt wurde. Das Bindeglied bildet dabei die Phospholipase A_2 , die von Bradykinin aktiviert auslösend auf die PG-Synthese wirkt (s.S.33 ff). So kommt diesem Enzym eine Schlüsselposition im gesamten Ablauf des Verbrennungsschocks zu, dessen Wichtigkeit und Auswirkungen aber erst weitere Arbeiten in Zukunft zeigen müssen.

21. Zusammenfassung

Ziel unserer Arbeit war es, Hinweise für die Beteiligung der Kinine und Prostaglandine an den pathophysiologischen Prozessen zu finden, die zur Entwicklung des Schocks führen. Dabei befaßten wir uns in erster Linie mit den pathogenetischen Mechanismen, die bei Verbrühung zur Entwicklung eines Schocks mit allen seinen Folgen führen. Insbesondere interessierte uns die Frage, wie aus dem lokalen Trauma ein den ganzen Organismus beeinträchtigendes Geschehen entstehen kann. Im Laufe der Zeit hat man erkannt, daß es nicht genügen kann, das pathogenetische Geschehen reaktiv - z.B. mit Volumensubstitution und O_2 -Gabe - zu therapieren. Es kommt vielmehr darauf an, die Mechanismen zu erkennen, die zur Entwicklung des Schocks führen, um so kausal sein Entstehen zu verhindern.

In dieser Arbeit nun wurde versucht, mit den Medikamenten Trasyllol, ASS, Indometacin und $\text{PGF}_{2\alpha}$ diesem Ziel etwas näher zu kommen, indem ihre zum Teil bekannten Wirkungsweisen erstmalig mit der Verbrennungskrankheit in Verbindung gebracht wurden.

Dabei wurden folgende Ergebnisse erzielt:

1. Mit Trasylol und der Kombination Trasylol/ASS wurden signifikant verlängerte Überlebenszeiten gegenüber der Kontrollgruppe erzielt, was besagt, daß diese Substanzen eine spezifische Hemmwirkung auf die pathophysiologischen Mechanismen des Schocks ausüben.
2. Von größter Wichtigkeit ist die Kombination verschiedener Inhibitoren des Schockgeschehens, weil mit diesem "Vielpunktangriff" der Schock am ehesten beherrscht werden kann.
3. Das weitaus beste Ergebnis erreichten wir mit der kombinierten Gabe von Trasylol mit ASS-BAYER, wo wir die Sterberate auf 25 % senken konnten und so auch noch gegenüber dem Trasylol-Versuch ein hoch signifikant besseres Resultat erzielten ($T = -2,88$, Signifikanz auf dem 0,5 %-Niveau).
4. Als optimale Dosierung für Trasylol ermittelten wir die Gabe von $2 \times 200.000 \text{ E/kg}$, verabreicht als Initialdosis 5 Min. vor der Schocksetzung und als Erhaltungsdosis 60 Min. danach.
5. Für ASS-BAYER lieferte die Menge von 40 mg/kg 5 Min. vor Verbrühung i.p. verabreicht, das beste Ergebnis.
6. Für $\text{PGF}_{2\alpha}$ war bei unserer Versuchsanordnung die günstigste Dosierung $20 \text{ } \mu\text{g/kg}$ 5 Min. vor Verbrühung i.p. injiziert. Zwar war kein signifikant besseres Ergebnis gegenüber der Kontrollgruppe zu erzielen, jedoch sind wir der Ansicht, daß bei Änderung der äußeren Versuchsbedingungen ein günstigeres Resultat zu erreichen ist.
7. Der Einsatz von Indometacin blieb gegen die Verbrennungskrankheit wirkungslos, wobei zu ermitteln bleibt, ob eine Kombination mit Trasylol ähnlich wirksam wie die mit ASS ist.

22. Literaturverzeichnis

1. M. REIFERSCHIED:
Chirurgie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1972)
2. KOSLOWSKI, L., WASCHKEIT, G.:
Behandlung von Verbrennungen mit einem Ferment-Inaktivator
Klin. Wschr. 38: 1219 (1960)
3. FREY, E.K.:
Zusammenhänge zwischen Herzarbeit und Nierentätigkeit
Arch. Klin. Chir. 142:663 (1926)
4. WERLE, E.:
Über den Aktivitätszustand des Kallikreins der Bauchspeicheldrüse und ihres äußeren Sekretes beim Hund.
Biochem. Z. 289:217 (1937)
5. MORIWAKI, C., SCHACHTER, M.:
Kininogenase of the Guinea-Pigs Coagulation Gland and the Release of Bradykinin
J. Phys. 219:341 (1971)
6. FRITZ, H.:
Bisher unveröffentlicht
7. WERLE, E., GÖTZE, W., KEPPLER, A.:
Über die Wirkungen des Kallikreins auf den isolierten Darm und über eine neue darmkontrahierende Substanz
Biochem. Z. 289:217 (1937)
8. ROCHA E SILVA, M., BERALDO, W.T., ROSENFELD, G.:
Bradykinin
Am.J.Phys. 156:261 (1949)

9. STÜRMER, E.:
Synthesis and Biological Activity of Peptides related to
Bradykinin
Experimentia 16/326 (1960)
10. NICOLAIDES, E.D., DE WALD, H.A., SHORBY, P.G., COLLIN,
H.O.J.:
Synthesis and Biological Properties of a Special Octa-
peptid Related to Bradykinin
Nature 187:773 (1960)
11. HABERMANN, E., KLETT, W.:
Reinigung und einige Eigenschaften eines Kallikreins aus
Schweineserum
Biochem. Z. 346:133 (1966)
12. WERLE, E., APPEL, W., HAPP, E.:
Hemmkörper für Trypsin und Kallikrein im Blut der Wein-
bergschnecke (*Helix pomatia*)
Arch. Exp. Pathol. and Pharmacol. 234:364 (1958)
13. WERLE, E., TRAUSCHOLD, I., LEYSATZ, G.:
Isolierung und Struktur des Kallidin
Z.Physiol. Chem. 326:174 (1961)
14. NAKANO, I., KUSAKARI, T.:
Effect of Bradykinin and Eledoisin on the Regional
Circulation
Angiologie 17:333 (1965)
15. STRICK, G.:
Struktur und Funktion of Biologically Active Peptides:
Bradykinin, Kallidin and Congeners
Ann.N.Y.of Sci. 104:52 (1963)

16. ROCHA E SILVA, M.:
Kallikrein and Histamine
Nature 145:591 (1940)
17. WERLE, E., MARX, R., TRAUSCHOLD, I., REICHENBACH-KLINKE, K.E.:
Einfluß der Proteinase-Inhibitoren auf Fibrinolyse und Blutgerinnung
Blut 14:206 (1967)
18. LEWIS, G.P.:
Handbook of Exp. Pharm. 25:516
Springer-Verlag, Berlin - New York (1970)
19. WERLE, E.:
Trasylol, ein kurzer Überblick über Geschichte, Biochemie und Wirkungen
Neue Aspekte der Trasylol Therapie, Bd. 5,
Schattauer-Verlag, Stuttgart (1971)
20. VOGEL, R., TRAUSCHOLD, I., WERLE, E.,:
Natürliche Proteinase-Inhibitoren
Thieme-Verlag, Stuttgart (1966)
21. ANDERER, F.A.:
Strukturuntersuchungen am Kallikrein-Inaktivator aus Rinderlunge (Bestimmung der Aminosäuresequenz)
Z. Naturforschung 20:462 (1965)
22. KASSEL, B., LASKOWSKI, M.:
The Basic Trypsin Inhibitor of Bovine Pankreas
Biochem.Biophys.Res.Comm. 20:463 (1965)
23. CHAUVET, J., ACHER, R.:
The Reactive Site of the Basic Trypsin Inhibitor of Pankreas
J.biol. Chemistry 242:4274 (1967)

24. FRITZ, H., HUTZEL, M., WERLE, E.:
Über Proteinaseninhibitoren
Z.Physiol.Chem. 354:1304 (1973)
25. BLÜMEL, G.:
Experimentelle und klinische Untersuchungen post-
traumatischer Zustände
Neue Aspekte der Trasylol-Therapie, Bd. 5,
Schattauer-Verlag, Stuttgart (1972)
26. BREDDIN, K.:
Beitrag beim internationalen Symposium in Vietri sul Mare
vom 31. Mai bis 2. Juni 1969
27. MÜLLER-BERGHAUS, G., HUTH, K., LASCH, H.G.:
Wirkung des Proteinaseninhibitors Trasylol bei der durch
Liquoid-induzierten disseminierten intravasalen Koagula-
tion
Neue Aspekte der Trasylol Therapie, Bd. 5,
Schattauer-Verlag, Stuttgart (1968)
28. RITTER, R.:
Das hämolytisch-urämische Syndrom
Med.Welt 52:2790 (1969)
29. MARX, R., CLEMENTE, P., WERLE, E., APPEL, W.:
Zum Problem eines Antidots in der internen Thrombo-
therapie mit Fibrinolytika
Blut 5:367 (1959)
30. MATIS, P.:
Wirkungen von Trasylol auf Blutgerinnung und Wundheilung
Neue Aspekte der Trasylol Therapie, Bd. 2,
Schattauer-Verlag, Stuttgart (1968)

31. CASTENHOLZ, A., ROHEN, J.W.:
Morphologische Grundlagen der Zirkulation und Permeabilität im Bereich der Endstrombahn
Neue Aspekte der Trasylol Therapie, Bd. 3,
Schattauer-Verlag, Stuttgart (1969)
32. BRECHT, K.:
Über die Wirkung von Trasylol und von anderen vasoaktiven Substanzen auf isolierte Arterien und Venen
Ärztl. Forschung 3:86 (1970)
33. LASCH, H.G.:
Schock, Hämostase und Mikrozirkulation
Neue Aspekte der Trasylol Therapie, Bd. 3,
Schattauer-Verlag, Stuttgart (1969)
34. LEWIS, D.H., NOLTE, J., SANDEGARD, H., FONDBERG, L., SEEMANN, T.:
Local Regulatory Factors and Skeletal Muscle Blood Flow immediately after Trauma
Lokale biochemische Faktoren und posttraumatische Skelettmuskeldurchblutung
Neue Aspekte der Trasylol Therapie, Bd. 5,
Schattauer-Verlag, Stuttgart (1972)
35. MAURER, P., SCHERER, H., MACK, D.:
Verminderung des postischämischen Extremitätenödems nach wiederherstellenden Arterienoperationen durch den Pro-teinaseinhibitor Trasylol
Med. Welt 2:85 (1971)
36. HOLLMANN, W., LIESEN, H.:
Arbeitsuntersuchungen über Wirkungen des Trasylol auf kardiopulmonale und Stoffwechselfparameter
Med. Welt 22:36 (1971)

37. KILIAN, J., DÖLP, R., REINEKE, H., AHNEFELD, F.W.:
Der Einfluß von Trasylol im exp. hämorrhagischen Schock
auf Kreislaufkriterien und metabolische Größen
Neue Aspekte der Trasylol Therapie, Bd. 5
Schattauer-Verlag, Stuttgart (1972)

38. PAUSCHINGER, P., MATIS, P.:
Das Herzzeitvolumen bei Einhaltung absoluter Ruhe und
seiner Beeinflussung durch Trasylol
Neue Aspekte der Trasylol Therapie, Bd. 5,
Schattauer-Verlag, Stuttgart (1972)

39. PELTIER, L.F.:
Fat Embolism - a Current Concept
Clin.Orthop. and Related Res. 66:241 (1969)

40. POUYANNE, L., HONTON, J.L., CHEVAIS, R., SENEGAS, J.:
Les embolies graisseuses post-traumatiques
Rev.de Chir.orthop.et reparatr. de l'App. moteur
Tome 3:56 (1970)

41. BERKENHEIER, A.:
Dissertation, Med. Fakultät, München (1973)

42. HELLER, W.:
Über die Fettembolie
Med. Welt 22:1282 (1969)

43. HABERLAND, G.L.:
Eine kurze Betrachtung zum Konzept der Enzyminhibition
Neue Aspekte der Trasylol Therapie, Bd. 6
Schattauer-Verlag, Stuttgart (1973)

44. WALTERS, M.N-I., WILLOUGHBY, D.A.:
Indomethacin, a new anti-inflammatory Drug:
Its Potential Use as a Laboratory Tool
J.Path.Bact.-Vol. 90 (1965)

45. GARCIA LEME, J., HAMAMURA, L., LEUTE, M.P., ROCHA E SELVA, M.:
Pharmacological Analysis of the Acute Inflammatory Process induced in the Rat's Paw by Local Injection of Carrageenin and by Heating
British J. of Pharmacol., May 1973, Vol. 48, No.1, p. 88
46. Amuno, Antirheumatikum, Antiphlogistikum
Sharp & Dome GmbH
47. VANE, J.R.:
Inhibition of Prostaglandin Synthesis as a Mechanism of Action for ASA-like Drugs
Naturwissenschaften. Vol 231:232-235 (1971)
48. SMITH, J.B., WILLIS, A.L.:
Aspirin selectively Inhibits Prostaglandin Production in Human Platelets
Nature, New Biol. 231:235-37 (1971)
49. FERREIRA, S.H., MONCADA, S., VANE, J.R.:
Indomethacin and Aspirin abolish Prostaglandin Release from the Spleen
Nature, New Biol. 231:237-39 (1971)
50. Editorial:
Lancet 1973 I, 979
51. BOLT, H.M.:
Neuere Vorstellungen zur Wirkungsweise von Analgetika
Internist 16, 241-242 (1975)
Springer-Verlag 1975
52. EULER, U.S. von:
Zur Kenntnis der pharmakologischen Wirkungen von Nativsekreten und Extrakten männlicher akzessorischer Geschlechtsdrüsen
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 175 (1934), 78

53. GOLDBLATT, M.W.:
Depressor Substance in Seminal Fluid
Chem. Ind. (Lond.) 52 (1933), 1056
54. BERGSTRÖM, S., CARLSON, L.A., WEEKS, J.R.:
The Prostaglandins: A Family of Biologically Active
Lipids
Pharmacol. Rev. 20, 1-48 (1968)
55. DORP, C.A. van, BEERTHUIS, R.K., NUGTEREN, D.H.,
VONKEMAN, H.:
The Biosynthesis of Prostaglandins
Biochem. biophys. Acta 90, 204-207 (1964)
56. KUNZE, H., VOGT, W.:
Significance of Phospholipase A for Prostaglandin Forma-
tion
Ann. N.Y. Acad. Sci. 180, 123-125 (1971)
57. FERREIRA, S.H., VANE, J.R.:
Prostaglandins: Their Disappearance from and Release
into the Circulation
Nature 216, 873-876 (1967)
58. HORTON, E.W.:
Prostaglandins
Springer, Berlin/Heidelberg/New York, 1972
59. SAMUELSSON, B., GRANSTRÖM, E., GREEN, K., HAMBERG, M.:
Metabolism of Prostaglandins
Ann. N.Y. Acad. Sci. 180, 138-161 (1971)
60. FÜLGRAFF, G.:
Prostaglandine
Fortschr. Med. 91. Jg. (1973), Nr. 10

61. MILTON, A.S., WENDLANDT, S.:
A Possible Role for Prostaglandin E_1 as a Modulator for
Temperature Regulation in the Central Nervous System of
the Cat.
J. Physiol. 207:76-77 (1970)
62. PIPER, P.J., VANE, J.R.:
The Release of Prostaglandins during Anaphylaxis in
Guinea-Pig isolated Lungs
In Prostaglandins, Peptides and Amines, eds. P. MANTEGAZZA,
and E.W. HORTON, pp. 15-19. London: Academic Press. (1969)
63. WILLIS, A.L.:
Identification of Prostaglandin E_2 in Rat Inflammatory
Exsudate
Pharmac. Res. Comm. 2:297 (1970)
64. DI ROSA, M., PAPADIMITRIOU, J.M., WILLOUGHBY, D.A.:
A Histopathological and Pharmacological Analysis of the
Mode of Action of non-steroidal anti-inflammatory Drugs
J. Path. 105:239-56 (1971)
65. PIPER, P.J., VANE, J.R.:
Release of additional Factors in Anaphylaxis and its
Antagonism by anti-inflammatory Drugs
Nature, London 223:29-35 (1969)
66. PIPER, P.J., VANE, J.R.:
The Release of Prostaglandins from Lung and other Tissues
Ann. N.Y. Acad. Sci. 180:363-85 (1971)
67. GRYGLEWSKI, R., VANE, J.R.:
Rabbit Aorta contracting Substance (RCS) may be a Prosta-
glandin Precursor
Br. J. Pharmac. 43:420-21 (1971)

68. FERREIRA, S.H.:
Prostaglandins, aspirin - like Drugs and Analgesics
Nature, New Biol. 240:200-3 (1972)
69. HANGARTER, W.:
Die Salicylsäure und ihre Abkömmlinge
Schattauer-Verlag, Stuttgart - New York, (1974)
70. KLOEZE, J.:
Influence of Prostaglandines of Platelet Adhesiveness
and Platelet Aggregation
Zit. BREDDIN, K., 1970, (1966)
71. WENZEL, W., MAY, B., JÄGER, W., BREDDIN, K., BÖHLE, E.:
Neue Ergebnisse über den Einfluß von Prostaglandin E₁
auf die Plättchenfunktion und -Aggregation
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 74. zit. BREDDIN, K. (1970)
72. STONE, E.:
Phil. Trans. 53:195 (1763), Zit 59
73. JAMES, S.:
Observations on the Bark of a Particular Species of
Willow, showing its Superiority to the Peruvian and
its singular Efficacy in the Cure of Agues
Johnson, London 1792, Zit HANGARTER, W., 69
74. WHITE, E.:
Observations and Experiments on the broadleaved Willow
Bark Bath (1798) Zit. HANGARTER, W., 69
75. BUCHNER, A.:
Repertorium der Pharmazie 31:433 (1833), Zit 69
76. PIRIA, R.:
C.R. Acad. Scie. (Paris) 7:935 (1838) Zit 69

77. STABEROH, W.:
Das Salicin, ein neues Febrifugum
In: Hufeland-Arch. 72:II.132/133 (1831) Zit 69
78. BUSCH, G.V.D.:
Einige Bemerkungen und Erfahrungen über das Salicin und
seine Wirksamkeit in verschiedenen Krankheiten
In: Hufeland-Arch. 77:II (1833) Zit 69
79. MERCK, A.:
Über die medizinische Anwendung des Salicins, eines
neuen Heilmittels aus der Weidenrinde
Hufeland-Arch. 77:II (1833) Zit 69
80. LINZ, R.:
In: v.d. BUSCH, G.: siehe Nr. 78
81. STEGMAYER, L.:
Hufeland-Arch. 77:II (1833) Zit 69
82. GRAFF, H.:
Heidelberg.klin.Ann. 7:568 (1831) Zit 69
83. SCHNEIDER, K.:
Erfahrungen über die neueren und neusten Arzneimittel
und deren Anwendung in der Heilkunde
In: Hufeland-Arch. 91:III (1840) Zit 69
84. BLOM, B.:
In: Hufeland-Arch. 91:III (1840) Zit 69
85. GERHARDT, W.:
Ann.Chem.Pharm. 45:25 (1843) Zit 69
86. KOLBE, H.:
Ann.Chem. Pharm. 113:126 (1860) Zit 69

87. STRICKER, F.:
Über die Resultate der Behandlung der Polyarthritidis
rheumatica mit Salicylsäure
Berl.Klin.Wschr. Nr. 1, 2, 8, 13, 15 (1876) Zit 69
88. MACLAGAN, T.J.:
Lancet I:342 (1876) Zit 69
89. EICHHOLZ, F.:
Lehrbuch der Pharmakologie
Berlin, Göttingen, Heidelberg 1957
90. KUSCHINSKY, G., LÜLLMANN, H.:
Pharmakologie
Thieme-Verlag, Stuttgart 1967
91. BARKER, H.J. et al.:
55. Jahrestagg.Fed.Amer.Soc.Exp.Biol. (1971)
Chicago 12.-17. April 1971
92. HAUSCHILD, F.:
Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie
Leipzig 1960
93. WOODBURY, M.:
The Salicylates. The Pharmacological Basis of Therapeutics
New York 1967
94. SPECTOR, W.G., WILLOUGHBY, D.A.:
Salicylate and increased Vascular Permeability
Nature 196:1104 (1962)
95. MARKS, V.M., SMITH, J.H.:
Anti-inflammatory Activity of Salicylate
Nature 187:610 (1960)

96. UNGAR, G.:
Lancet II:742-746 (1952)
97. COLLIER, H.O.:
New Light on how ASA works
Nature 223:35-37 (1969)
98. CRUNKHORN, P., WILLIS, A.L.:
Cutaneous Reactions to Interdermal Prostaglandins
Brit.J. of Pharm. 41:49 (1971)
99. LEVENSON, S.M., LUND, C.C.:
Thermal Burns
DM Oct. (1957)
100. MOYER, C.A.:
The Sociologic Aspects of Trauma with Particular
Reference to Thermal Injury
Am.J.Surg. 87:421 (1954)
101. BACK, N.:
Proteases and Protease Inhibitors in Exp. Shockstates
Ann.N.Y. of Sci 146:491 (1968)
102. BARADUC, H.A.P.:
Des causes de la mort à la suite des brûlures superficielles, des moyens de L'éviter
Paris (1862)
103. UNDERHILL, F.P.:
Changes in Blood Concentration with Special Reference
to the Treatment of Extensive Superficial Burns
Ann.Surg. 86:840 (1927)

104. ARTURSSON, G.:
Pathophysiological Aspects of the Burn Syndrom with
Special Reference to Liver Injury and Alteration of
Capillary Permeability
Acta.Chir.Scandinav. Supp. 274:1^o (1961)
105. STONE, H.H.:
Respiratory Burns
Ibid. 165:157 (1967)
106. IDEM, R.:
Renal Function after Burning
Ibid. 18:572 (1965)
107. PACK, G.T.:
The Pathology of Burns
Arch.of Path. and Lab.Med. 1:767 (1926)
108. WOLFF, W.A.:
Liver Damage and Dextrose Tolerance in Severe Burns
Ann.Surg. 112:158 (1940)
109. DAVIS, J.H., ABBOT, W.E.:
The Pathology of Thermal Burns - Changing Concepts
Surgery 40:788 (1956)
110. ERB, I.H., MORGAN, E.M., FARMER, A.W.:
Pathology of Burn
Ibid. 117:234 (1943)
111. JAWORSKA, M., HANC, I.:
Acta Chir.Plas. (Praha) 7:52 (1965)
112. KING, T.C., REYNOLDS, I.E., PRICE, P.B.:
Local Edema and Capillary Permeability Associated with
Burn Wounds
Forum 6:80 (1955)

113. SÜTTGEN, G.:
Archiv Free University of Berlin, Department of
Dermatologie (1970)
114. KALEY, G., WEINER, R.:
Prostaglandin E: A Potential Mediator of the Inflamma-
tory Response
Ann.N.Y. of Sci. 180:338 (1971)
115. COPE, O., MOORE, F.D.:
Capillary Permeability in Burns
J.of Clin. Invest. 23:24 (1944)
116. UNDERHILL, F.P.:
Arch. intern.Med. 32:31 (1923)
117. STENBERG, T., HOGEMANN, K.E.:
Experimental and Clinical Investigations on Liver
Function in Burns
Ibid. 165:108 (1967)
118. BRAASCH, D.:
Erythrocytenflexibilität und Capillarkreislauf
Pflügers Arch.ges.Physiol. 278:130 (1963)
119. KOSLOWSKI, L.:
Verbrennungen und ihre Behandlung
Med. Welt 20:1263 (1969)
120. POPOV-CENIC, S., EGLI, H.:
Reaktive Fibrinolyse und Proteinaseinhibition
Neue Aspekte der Trasylol Therapie, Bd. 5,
Schattauer-Verlag, Stuttgart (1972)
121. HORN, L.:
Reconstructive Plastic Surgery
Philadelphia 2179 (1963)

122. DUESBERG, R.:
Hefte Unfallheilkunde 47:27 (1954)
123. ROSSITER, R.J.:
Quart.J.Exp.Phys. 32:279 (1944)
124. ZIMMERMANN, W.E.:
Presses Académiques Européennes 388-412 (1964)
125. NEMIR, M.D.:
Studies on the Humeral Factor in Pulmonary Embolism
Springer-Verlag, Berlin-New York (1967)
126. LEFER, A.M., GLENN, T.M.:
Effect of Trasylol on the Production of a Myocardial
Depressant Factor in Circulatory Shock
New Aspects of Trasylol Therapie, Bd. 5,
Schattauer-Verlag, Stuttgart (1972)
127. ILLIG, L.:
Die terminale Strombahn
Springer-Verlag, Berlin-New York (1961)
128. CHAMBERS, R., ZWEIFACH, B.W., LOWENSTEIN, B.F.:
Circulation in Tourniquet Shock
Ann.Surg. 120:791 (1944)
129. PALMER, A.A.:
Bibl.anat. (Basel) 9:300 (1967)
130. SHOEMAKER, W.C.:
Shock - Chemistry, Physiology and Therapie
Springfield (1967)
131. ZWEIFACH, B.W.:
Functional Behaviour of the Microcirculation
Springfield (1961)

132. BEGEMANN, H.:
Klin. Hämatologie
Thieme-Verlag, Stuttgart (1974)
133. HERSCHLEIN, H.J., STEICHELE, D.F.:
Unterschiedliche Formen der Verbrauchungs-koagulabilität
und ihrer Behandlung
Med. Welt 44:2389 (1969)
134. KELLER, R., TIMME, W., DISSMANN, W., BUSCHMANN, H.-J.,
DROSS, K., DANGS, J.:
Thalliumvergiftung mit Verbrauchungs-koagulabilität
Schweiz.Med.Wschr. 101:511 (1971)
135. LASCH, H.G., HUTH, K., HEENE, L.L., MÜLLER-BERGHHAUS, G.,
HÖRDER, M.H., JANZARIK, H., MITTERMAYER, C., SANDRITTER, W.:
Deutsche med. Wschr. 17/715 (1971)
136. LUDWIG, H.:
Verbrauchungs-koagulopathie in der Geburtshilfe
Med.Klin. 65/2005 (1970)
137. PAAR, D., KÖNIG, E., FONK, J.:
Verbrauchungs-koagulopathie als Ursache hämorrhagischer
Diathese
Med. Welt 22:283 (1971)
138. POPOV, S., EGLI, H., DOHMEN, M.:
Therapie und Prophylaxe der DIC
Med.Welt 45:2458 (1969)
139. SCHÖNBORN, W., PRELLWITZ, W., SCHUSTER, H.P., BAUM, P.,
PEOPLAU, W., BRODERSEN, Ch.:
Verbrauchungs-koagulopathien bei exogenen Vergiftungen
Deutsche med. Wschr. 49:2478 (1970)

140. LASCH, H.G., KRECKE, H.J., RODRIGUES-ERDMANN, F.,
SESSNER, H.H., SCHÜTTERLE, G.:
Verbrauchskoagulopathien
Folia haemat. 6:1 (1961)
141. NEUHOF, H., LASCH, H.G.:
Schock, Mikrozirkulation und Hämostase
Deutsche med. Wschr. 38:1937 (1970)
142. SANDRITTER, W.:
Pathologische Anatomie des Schocks
Vortrag auf dem 16. Berliner Fortbildungskongres (1967)
143. MARDER, V.J.:
Pathologie und Therapie der DIC
Internist 14:546 (1973)
144. BROERSMA, R.J., BULLEMER, G.D., MAMMEN, E.F.:
Acidosis Induced Disseminated Intravascular Micro-
thrombosis and Streptokinase
Thromb.Diath. Haemorrhag. 24:55 (1970)
145. HARDAWAY, R.M., JAMES, P.M., ANDERSON, R.W.,
BREDEMBERG, C.E., WEST, R.L.:
Man.J.Amer.med.Ass. 199:779 (1967)
146. HARDAWAY, R.M.:
Microcirculation, Hämostasis, and Shock
Schattauer-Verlag, Stuttgart (1970)
147. EISEN, V.:
Hypotensive Peptides
Springer-Verlag, Berlin-New York (1966)
148. HAMBERG, U.:
Plasma Protease and Kinin Release with Special
Reference to Plasmin
Ann.N.Y. of Sci. 146:517 (1968)

149. GAZZANIGA, A.B., CONNOR, N.E.:
Effects of Intravenous Infusion of Autologous Kidney
Lysosomal Enzymes in the Dog
Ann.Surg. 172:804 (1970)
150. JANOFF, A., WEISSMANN, G., ZWEIFACH, B.W., THOMAS, L.:
Pathogenesis of Experimental Shock
J. of exp. Med. 116:451 (1962)
151. GREUER, W.:
Die proteolytischen Enzyme im Krankheitsgeschehen
Editio Contor (1962)
152. HORTON, E.W.:
Human Urinary Kinin Excretion
Brit.J.of Pharm. 14:125 (1959)
153. ERDÖS, E.G.:
Hypotensive Peptides: Bradykinin, Kallidin and
Eledoisin
Advanc.Pharma.4:1 (1966)
154. FARRINGTON, G.H., SARAIVIS, C.A., COSETTE, G.R.,
CLOWES, C.H.A.jr.:
Bloodborne Factors in Experimental Peritonitis
Surgery 68:136 (1970)
155. GREENWALD, H.M., ELIASBERG, H.:
The Pathogenesis of Death from Burns
Am.J.of med.Sci. 171:682 (1926)
156. GREUER, W.:
Zur Pathophysiologie und Therapie der Verbrennungskrank-
heit
Burns Beitr.Klin.Chir. 198:257 (1959)

157. SPECTOR, W.D., WILLOUGHBY, D.A.:
Experimental Suppression of Inflammation
J.Pathol.Bact. 78:121 (1959)
158. WERLE, E.:
Chemie und Pharmakologie der Plasmakinine und ihre
physiologische und pathologische Bedeutung
159. BROOKS, J.W., EVANS, E.J., HARM, W.T., REID, J.P.:
The Influence of External Body Radiation on Mortality
from Thermal Burns
Am.Surg. 136:535 (1952)
160. PEARS, H.E., KINGSLEY, H.D.:
The Thermal Burns from the Atomic Bomb
Surg.Gynec.Obstet. 98:385 (1954)
161. GRISOLA, A., FORREST, W.F., PELTIER, L.F.:
The Treatment of Fractures Complicated by Burns on
Experimental Study
J. Trauma, 3:259-264 (1963)
162. MACCARTHY, Ph. D., MILES, D.:
A Standardized Back Burn Procedure for the White Rat
Suitable for the Study of Effects of Therapeutic and
Toxic Agents on Long-Term Survival
Philadelphia P.A. 1945
163. SCHILDT, B., NILSSON, A.:
Standardised Burns in Mice
Europ.Surg. Res. 2:23 (1970)
164. ROSENTHAL, S.M.:
Experimental Chemotherapy of Burns
I.Methods, Publ. Hlth.Rep.Wash., 57:1923-1935 (1942)

165. BERTELLI, A.:
Enzymes and Antienzymes in Inflammatory Reactions
J.of Dental Research 51:2 (1972)
166. HORST, KATHRYN, MENDEL, L.B., BENEDICT:
The Metabolism of the Albino Rat during Prolonged Fasting
at two Different Environmental Temperatures
J.Nutrition 3:177 (1930)
167. HABERLAND, H.G.:
Metereologische Einflüsse auf die Volumendifferenz im
Pfotenödemtest der Ratte
Verh.dtsch.Pharmak.Ges., Naunyn-Schmiedeberg, Arch 26,160
(1961)
168. FRITZ, H., OPPITZ, K.H., MECKL, D., KLEMKES, B.,
HAENDLE, H., SCHULT, H., WERLE, E.:
Verteilung und Ausscheidung von Proteinaseinhibitoren
nach i.v.-Injektion
Z.Physiol.Chem. 350:1541 (1969)
169. EISENBACH, J., HEINE, H.:
Die Einwirkung von Trasylol auf Endstrombahn und
Transmitterstrecke
Neue Aspekte der Trasylol Therapie, Bd. 7,
Schattauer-Verlag, Stuttgart-New York
170. RAMBOURG, A., LEBLOND, C.P.:
Elektron microscope observations on the carbohydrate
rich cell coat present at the surface of cells in rats
J.Cell Biol. 32:27 (1967)
171. REVEL, J.P., GOODENOUGH, D.A.:
Cell coats and intercellular matrix
In: Chemistry and Molecular Biology of the Intercellular
Matrix.
Vol. 3 (BALASZ, E.A., ed.) p. 1361, Academic Press,
London, New York 1970

172. HAUSS, W.H., JUNGE-HÜLSING, G., GERLACH, O.:
Die unspezifischen Mesenchym-Reaktionen
Thieme, Stuttgart 1968
173. GOMAZKOV, O.A.:
Das Kallikrein-Kinin-System bei Myokardischämie und Herz-
infarkt
Experimentelle Untersuchungen, Med.Welt 25:804 (1974)
174. WEISS, H.J.:
Bleeding-time after ASA-ingestion
Lancet I:Nc.7541, 527-528 (1968)
175. WEISS, H.J., ALEDORT, L.M.:
Impaired platelet/connective-tissue reaktion in man
after ASA-Ingestion
Lancet, Preliminary Communications: 495-497 (1967)
176. QUICK, A.J.:
ASA and bleeding, Lancet II:No. 7473 (1966)
177. QUICK, A.J.:
Acetylsalicylic acid and haemorrhage, Lancet I:386 (1967)
178. QUICK, A.J.:
ASA and bleeding, Chem. engn.News. 47:No. 28,7 (1969)
179. SMITH, V.M.:
Vortrag 35. Jahrestagung des American College of Gastro-
enterology 1970, Med.Trib. 4 (1971)
180. BREDDIN, K., SCHARRER, J., SCHEPPING, M.:
Über den Wirkungsmechanismus der Acetylsalicylsäure als
Hemmer der Thrombozytenaggregation
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 76:585-588 (1970)

181. JÄGER, W.:
2. Kongress der Internationalen Gesellschaft für Thrombose und Hämostase. Oslo 1971
182. BREDDIN, K., SCHARRER, J., SCHEPPING, M.:
Die Hemmung der Plättchenaggregation mit Acetylsalicylsäure. Experimentelle und klinische Ergebnisse
Münch.med.Wschr. 113:40, 1285 (1971)
183. WILLOUGHBY, D.A.:
Effects of Prostaglandins $\text{PGF}_{2\alpha}$ and PGE_1 on vascular Permeability
J. Path. Bact.-Vol 96:381 (1968)
184. DUCHARME, D.W., WEEKS, J.R.:
Fedn. Proc , 26, 681 (1967)
185. DUCHARME, D.W., WEEKS, J.R., MONTGOMERY, R.G.:
J. Pharmac. Exp. Ther., 16c, 1 (1968)
186. ANGGARD, E., JONSSON, C.E.:
Efflux of prostaglandin in lymph from scalded tissues
Acta. Physiol. Scand. 81:440-47 (1971)
187. JONSSON, C.E., HAMBERG, M.:
Prostaglandins in burn injury
Nature New Biol. 1973
188. GREAVES, M.W., SONDERGAARD, J.:
Pharmacological agents released in ultraviolet inflammation studied by continuous skin perfusion
J. Invest. Dermatol. 54:365-67
189. GREAVES, M.W., SONDERGAARD, J., MCDONALD-GIBSON, W.:
Recovery of prostaglandins in human cutaneous inflammation
Br. Med. J. 2:258-60

190. COLLIER, H.O.:
Kinins and Prostaglandins
Proc.roy.Soc. Med. Vol. 64:1 (1971)
191. HORTON, E.W.:
Action of Prostaglandine E_1 on Tissues which respond to
Bradykinin
Nature (Lond.) 200, 892-893 (1963)
192. E.J. MESSINA, WEINER, R., KALEY, G.:
Inhibition of Bradykinin Vasodilatation and Potenta-
tion of Norepinephrine and Angictensin Vasoconstricti-
on by Inhibitors of Prostaglandin Synthesis in Skeletal
Muskle of the Rat
Circulation Research, Vol. 37:430 (1975)
193. NEEDLEMAN, P., KEY, S.L., DENNY, S.E., ISAKSON, P.C.,
MARSHALL, G.R.:
Mechanism and Modification of Bradykinin-Induced
Coronary Vasodilatation
Proc.Nat.Acad.Sci. USA Vol. 72, No.6, pp.2060-63 (1975)
194. VANE, J.R :
Prostaglandins as Mediators of Inflammation
Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research, Vol. 2
Raven Press. New York, 1976
195. FLOWER, R.J., BLACKWELL, G.J.:
The Importance of Phospholipase- A_2 in Prostaglandin
Biosynthesis
In press, (1975)
196. MARKUS, H.B., BALL, E.G.:
Inhibition of lipolytic Process in Rat Adipose Tissue
by antimalarial Drugs
Biochem. Biophys. Acta 187:486-491 (1969)

197. BURCH, G.E., DE PASQUALE, N.P.:
Bradykinin
Am. Heart J. 65, 161-123 (1963)
198. NETO, F.R., BRASIL, J.F.C., ANTONIO, A.:
Bradykinin-induced coronary chemoreflex in the dog
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 283, 135-142 (1974)
199. KIMURA, E., HASHIMOTO, K., FURUKAWA, S., HAYAKAWA, H.:
Changes in bradykinin level in coronary sinus blood
after the experimental occlusion of a coronary artery
Am. Heart J. 85, 635-647 (1973)
200. ARTURSON, G., HAMBERG, M., JONSSON, C.-E.:
Prostaglandins in human burn blister fluid
Acta physiol. scand. 1973. 87, 270-276
201. WERLE, E., NOWAKOWSKY,:
Geweks- und Neurohormone, Physiologie des Melanotropen-
hormons
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1962)
202. COLLIER, H.O.I.:
Pros. Roy. Soc. Med. 64, 1, 1971

Gerd Walter LangHeinrich

München, im Juli 1977

Lebenslauf

Geboren: Am 6. Februar 1947 in Feckinghausen
Kreis Radevormwald

Eltern: Rolf LangHeinrich - Ingenieur/Prokurist
Helga LangHeinrich - Hausfrau
geb. Langen

Familienstand: Ledig

Ausbildungsweg:

1953 - 1957	Volksschule in Wuppertal - Barmen
1957 - 1965	Carl-Duisberg-Gymnasium in Wuppertal-Barmen
1965 - 1966	Städt. naturwissenschaftliches Gymnasium Remscheid
1967 - 1968	Wehrdienst
1969 - 1975	Medizinstudium
seit SS 1972	Doppelstudium Zahnmedizin/Medizin
1975	Staatsexamen Medizin

Herrn Prof. Dr. Dr. E. Werle bin ich für die Überlassung des Themas und die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes zu Dank verpflichtet. Leider verstarb Herr Prof. Werle vor der Beendigung dieser Arbeit. Mein Dank gilt weiterhin Herrn Prof. Dr. rer. nat. H. Fritz, der sich freundlicherweise bereit erklärte, die weitere Betreuung dieser Arbeit zu übernehmen.

Ebenso danke ich recht herzlich Herrn Dr. G. Engler, der jederzeit bereit war, mir bei schwierigen Fragen und Problemen mit Rat und Tat zur Verfügung zu stehen, und mit zahlreichen anregenden Vorschlägen mich in meiner Arbeit unterstützt hat.

Mein herzlicher Dank gilt auch Herrn Dipl.-Mathem. Thomas Bauer für seine Hilfe beim Erstellen des Computer-Programms.

Die gewissenhafte Haltung und Fütterung der Tiere übernahmen die Tierpfleger der Chir. Klinik Nußbaumstraße, denen ich hierfür danke.

Die Untersuchungen wurden mit Mitteln der Europäischen Gemeinschaft für Kohle und Stahl (MONTAN-Union) ermöglicht.

